



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 03 de 2023 Primera Parte

SESIONES ORDINARIAS 6 y 7 DE FEBRERO DE 2023

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
William Saza Londoño
Edwin Leonardo López Ortega
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Gicel Karina López González
Secretaria SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) /5mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente: 19952942

Radicado : 20201158203 / 20211135070 / 20221092317

Fecha : 20/05/2022

Interesado: Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 2000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2022009953 del 04 de mayo de 2022, en el sentido de:

Se revoque el artículo primero de la Resolución 2022009953 de 4 de mayo de 2022 que negó la adición de indicación por lo cual se solicita sea aprobada la indicación solicitada "Coadyuvante en el manejo de la diarrea".

CONCEPTO: Revisado el recurso de reposición allegado por el interesado sobre la ampliación de indicación "Coadyuvante en el manejo de la diarrea" para el producto ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) /5mL SUSPENSIÓN ORAL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la argumentación presentada por el interesado, consiste en referenciar guías de práctica clínica e insistir sobre los estudios clínicos allegados previamente, lo

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que no controvierte el concepto de la Sala en el Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.11., en el sentido de las limitaciones de la evidencia allegada para soportar la solicitud. Por tanto, la Sala ratifica el concepto y recomienda no acoger el recurso de reposición.

3.4.2.2. KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 100MG/VIAL

Expediente : 20058197
Radicado : 20191152637/ 20201069278/20201215756
Fecha : 18/11/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2020038501 del 09 de noviembre de 2020, en el sentido de:

Revocar la resolución 2020038501 del 9 de noviembre de 2020 que niega la modificación de indicaciones para el producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL radicada bajo el No. 20191152637 del 9 de agosto de 2019 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan aprobar la modificación de indicaciones del producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL.

CONCEPTO: El interesado presenta recurso de reposición al Acta No. 11 de 2020 numeral 3.4.2.6 que negó la recomendación de ampliar la indicación “Kadcyla en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2-positivo que presentan un tumor residual, en la mama o ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2”

Como argumento legal informa que el producto se encuentra aprobado con la indicación solicitada en múltiples países, incluidos algunos de referencia desconociendo los estándares internacionales de calidad que son generales y únicos. En ese mismo sentido, afirma que se vulneró el derecho a la salud de acuerdo con el artículo 6 de la Ley Estatutaria de la Salud y disposiciones de la

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sentencia C-313 de 2014 en garantizar la existencia de servicios y tecnologías e instituciones de salud y que el Estado promoverá la correspondiente ampliación gradual y continua del acceso a los servicios y tecnologías de salud.

Como argumentos técnicos, centrados en el estudio Katherine. Explica:

- Que la indicación solicitada hace parte de la guía de tratamiento elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento del cáncer de mama invasivo (NCCN 2020), ESMO Early Breast Cancer Clinical Guidelines 2019, Manual de Mastología 2019 – Colombia.
- Justifica que el estudio Katherine no fue cegado por los diferentes perfiles de dosificación, seguridad, con desenlaces muy objetivos (supervivencia libre de enfermedad invasiva y supervivencia global), no condicionados por la subjetividad de los investigadores.
- En cuanto al desenlace supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) indica que es un subrogado de la sobrevida global (SG) particularmente útil para evaluar tratamientos adyuvantes en este tipo de cáncer con supervivencia prolongada, que además ha sido validado en revisiones sistemáticas y guías de agencia de referencia, y que en otros estudios con productos modernos para el cáncer precoz HER2-negativo también se realiza aleatorización abierta.
- Con respecto a la madurez de la sobrevida global, explica que de acuerdo con lo preespecificado en el estudio, la sobrevida global fue analizada en un primer corte del 25 de julio de 2018 cuando la SLEI cruzó el límite especificado de interrupción de eficacia, 40 meses de seguimiento que muestran una tendencia numérica de reducción de muertes a favor de trastuzumab emtasina 5.7% vs 7.5%, p 0.084, HR 0.70; 95% CI 0.47-1.05, sin alcanzar la significancia estadística. En otro corte del 06 de mayo de 2019 también se observó la misma tendencia, se presentaron 66 muertes (8.9%) en el grupo trastuzumab y 50 (6.7%) en el grupo trastuzumab emtasina, correspondiendo la SG de 71.5 % trastuzumab vs 85.7 % trastuzumab emtasina.
- Otro desenlace como la tasa libre de eventos a 3 y 5 años también mostraron resultados favorables de trastuzumab emtasina (95.2% vs 93.6% y 91.1% vs 88.1% respectivamente).
- Los resultados del estudio Katherine encontró una reducción en el porcentaje de pacientes con evento 12.2% vs 22.2% p 0,0001; representado igualmente en una reducción del 50% en el riesgo de desarrollar un evento de SLEI (HR=0,50; IC del 95%, 0,39-0,64; p <0,001), y con un claro beneficio en la reducción de los eventos de recurrencia metastásica (10,5 vs 15,9%; HR = 0,60, IC del 95%, 0,45- 0,79), mientras que en otros estudios clínicos con trastuzumab los beneficios clínicos han sido menores.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Indica que la calidad de vida en ambos grupos de tratamiento experimentaron incremento en eventos adversos que se fueron disipando en las evaluaciones de seguimiento en ambos brazos.
- En el grupo de trastuzumab emtasina la evaluación de calidad de vida encontró deterioro clínicamente significativo más elevado que en el grupo trastuzumab en el funcionamiento de roles (49% vs 41%), pérdida de apetito (38% vs 28%), estreñimiento (47% vs 38%), fatiga (66% vs 60%) y náuseas/vómitos (39% vs 30%). En el BR23, esto ocurrió solo en la escala de efectos secundarios de la terapia sistémica (49% vs 36%). Adicionalmente, el 20% de pacientes interrumpió el tratamiento de forma prematura, principalmente por alteraciones en los estudios de laboratorio que fueron reversibles al finalizar el tratamiento.
- Enfatiza que el medicamento trastuzumab emtasina se encuentra aprobado y utilizado desde 2013 y tiene un perfil de toxicidad conocido, tanto a corto como a largo plazo, y dado que el contexto del tratamiento es curativo, el beneficio es mayor al aumento de la toxicidad del tratamiento cuyo impacto negativo es temporal en algunos aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados no controvierten el concepto emitido en el Acta No.11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6., en el sentido de que no es clara la relevancia clínica de la diferencia en SLEI reportada a la fecha, los datos de sobrevida global aún son inmaduros y no concluyentes, mientras que existe diferencia estadísticamente significativa en el deterioro de la calidad de vida, mayores proporciones de eventos adversos y abandonos; los datos disponibles no permiten establecer un balance beneficio riesgo favorable. Por tanto, la Sala recomienda no acoger el recurso de reposición y ratifica la recomendación de negar la indicación propuesta.

3.4.2.3. KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 160 MG/VIAL

Expediente : 20064940
Radicado : 20191152648 / 20201069298 / 20211059339
Fecha : 26/03/2021
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



reposición contra la Resolución No 2021009889 del 24 de marzo de 2021, en el sentido de:

Revocar la resolución 2021009889 del 24 de marzo de 2021 que niega la modificación de indicaciones para el producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL radicada bajo el No. 20191152648 del 9 de agosto de 2019 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan aprobar la modificación de indicaciones del producto KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL.

CONCEPTO: El interesado presenta recurso de reposición al Acta No. 11 de 2020, numeral 3.4.2.6 que negó la recomendación de ampliar la indicación “Kadcyla en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2-positivo que presentan un tumor residual, en la mama o ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2”

Como argumento legal informa que el producto se encuentra aprobado con la indicación solicitada en múltiples países, incluidos algunos de referencia desconociendo los estándares internacionales de calidad que son generales y únicos. En ese mismo sentido, afirma que se vulneró el derecho a la salud de acuerdo con el artículo 6 de la Ley Estatutaria de la Salud y disposiciones de la sentencia C-313 de 2014 en garantizar la existencia de servicios y tecnologías e instituciones de salud y que el Estado promoverá la correspondiente ampliación gradual y continúa del acceso a los servicios y tecnologías de salud.

Como argumentos técnicos, centrados en el estudio Katherine. Explica:

- Que la indicación solicitada hace parte de la guía de tratamiento elaboradas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el tratamiento del cáncer de mama invasivo (NCCN 2020), ESMO Early Breast Cancer Clinical Guidelines 2019, Manual de Mastología 2019 – Colombia.
- Justifica que el estudio Katherine no fue cegado por los diferentes perfiles de dosificación, seguridad, con desenlaces muy objetivos (supervivencia libre de enfermedad invasiva y supervivencia global), no condicionados por la subjetividad de los investigadores.
- En cuanto al desenlace supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) indica que es un subrogado de la sobrevida global (SG) particularmente útil para evaluar tratamientos adyuvantes en este tipo de cáncer con supervivencia prolongada, que además ha sido validado en revisiones sistemáticas y guías de agencia de referencia, y que en otros estudios con productos modernos para el cáncer precoz HER2-negativo también se realiza aleatorización abierta.
- Con respecto a la madurez de la sobrevida global, explica que de acuerdo con lo preespecificado en el estudio, la sobrevida global fue analizada en un primer corte del 25 de julio de 2018 cuando la SLEI cruzó el límite

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



especificado de interrupción de eficacia, 40 meses de seguimiento que muestran una tendencia numérica de reducción de muertes a favor de trastuzumab emtasina 5.7% vs 7.5%, p 0.084, HR 0.70; 95% CI 0.47-1.05, sin alcanzar la significancia estadística. En otro corte del 06 de mayo de 2019 también se observó la misma tendencia, se presentaron 66 muertes (8.9%) en el grupo trastuzumab y 50 (6.7%) en el grupo trastuzumab emtasina, correspondiendo la SG de 71.5 % trastuzumab vs 85.7 % trastuzumab emtasina.

- Otro desenlace como la tasa libre de eventos a 3 y 5 años también mostraron resultados favorables de trastuzumab emtasina (95.2% vs 93.6% y 91.1% vs 88.1% respectivamente).
- Los resultados del estudio Katherine encontró una reducción en el porcentaje de pacientes con evento 12.2% vs 22.2% p 0,0001; representado igualmente en una reducción del 50% en el riesgo de desarrollar un evento de SLEI (HR=0,50; IC del 95%, 0,39-0,64; p <0,001), y con un claro beneficio en la reducción de los eventos de recurrencia metastásica (10,5 vs 15,9%; HR = 0,60, IC del 95%, 0,45- 0,79), mientras que en otros estudios clínicos con trastuzumab los beneficios clínicos han sido menores.
- Indica que la calidad de vida en ambos grupos de tratamiento experimentaron incremento en eventos adversos que se fueron disipando en las evaluaciones de seguimiento en ambos brazos.
- En el grupo de trastuzumab emtasina la evaluación de calidad de vida encontró deterioro clínicamente significativo más elevado que en el grupo trastuzumab en el funcionamiento de roles (49% vs 41%), pérdida de apetito (38% vs 28%), estreñimiento (47% vs 38%), fatiga (66% vs 60%) y náuseas/vómitos (39% vs 30%). En el BR23, esto ocurrió solo en la escala de efectos secundarios de la terapia sistémica (49% vs 36%). Adicionalmente, el 20% de pacientes interrumpió el tratamiento de forma prematura, principalmente por alteraciones en los estudios de laboratorio que fueron reversibles al finalizar el tratamiento.
- Enfatiza que el medicamento trastuzumab emtasina se encuentra aprobado y utilizado desde 2013 y tiene un perfil de toxicidad conocido, tanto a corto como a largo plazo, y dado que el contexto del tratamiento es curativo, el beneficio es mayor al aumento de la toxicidad del tratamiento cuyo impacto negativo es temporal en algunos aspectos de la calidad de vida de los pacientes.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados no controvierten el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6., en el sentido de que no es clara la relevancia clínica de la diferencia en SLEI reportada a la fecha, los datos de sobrevida global aún son inmaduros y no concluyentes, mientras que existe diferencia estadísticamente significativa en el deterioro de la calidad de vida, mayores proporciones de eventos adversos y abandonos; los datos disponibles no permiten establecer un balance beneficio riesgo favorable. Por tanto, la sala

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recomienda no acoger el recurso de reposición y ratifica la recomendación de negar la indicación propuesta.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. KANUMA® 2 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.

Expediente : 20109797
Radicado : 20211273220
Fecha : 07/12/2021
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

Composición: Cada Vial contiene 20 mg de Sebelipasa Alfa

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Kanuma está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes hasta De 6 meses con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) rápidamente progresiva demostrada por Diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad potencialmente mortal (reacción anafiláctica) al principio activo cuando son infructuosos los Intentos de reexposición, al huevo o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión 4.0 de marzo de 2021 allegada mediante radicado 20211273220

Nueva dosificación

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Posología

Es importante que se inicie tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de deficiencia de LAL.

Pacientes que presentan deficiencia de LAL de Progresión Rápida dentro de los Primeros 6 Meses de Vida – Lactantes (<6 meses de edad)

La dosis inicial recomendada en lactantes (< 6 meses de edad) con deficiencia de LAL de progresión rápida es de 1 mg/kg o 3 mg/kg, administrada una vez a la semana como infusión intravenosa (IV), dependiendo del estado clínico del paciente. Se deben considerar aumentos de la dosis con base en una respuesta insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente (en especial, de la circunferencia de la parte media superior del brazo [CPMSB]), deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, transaminasas hepáticas, ferritina, proteína C reactiva, y parámetros de coagulación), organomegalia persistente o que empeora, aumento de la frecuencia de infecciones intercurrentes, y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales).

- Se debe considerar el aumento de la dosis a 3 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente.

- Se debe considerar un aumento adicional de la dosis hasta 5 mg/kg en caso de respuesta clínica insuficiente persistente.

Se pueden realizar ajustes de dosis adicionales de manera individual, para reducir la dosis o para ampliar el intervalo de administración, dependiendo del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos. En los estudios clínicos se evaluaron dosis en un rango de 1 a 5 mg/kg una vez a la semana, un paciente recibió una dosis más alta, de 7,5 mg/kg una vez a la semana. No se han estudiado dosis superiores a 7,5 mg/kg.

Pacientes Pediátricos y Adultos con Deficiencia de LAL

La dosis recomendada en niños y adultos con deficiencia de LAL es 1 mg/kg, administrada una vez cada dos semanas como infusión IV. Se debe considerar el aumento de la dosis a 3 mg/kg una vez cada dos semanas con base en una respuesta insuficiente a criterios clínicos y bioquímicos, que incluyen, por ejemplo, crecimiento deficiente persistente o deterioro de los marcadores bioquímicos (por ejemplo, parámetros de daño hepático [ALT, AST], parámetros del metabolismo de los lípidos [TC, LDL-c, HDL-c, TG]), organomegalia persistente o que empeora, y empeoramiento persistente de otros síntomas (por ejemplo, síntomas gastrointestinales).

Poblaciones especiales

Población de adultos mayores (≥ 65 años)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de KANUMA en pacientes mayores de 65 años y no se pueden recomendar pautas posológicas alternativas para estos pacientes.

Insuficiencia renal o hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, de acuerdo a los conocimientos actuales sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Sebelipasa alfa.

Población pediátrica

Ochenta y ocho de los 125 pacientes (70 %) que recibieron KANUMA durante los ensayos clínicos se encontraban dentro del rango de edad pediátrica y adolescente (1 mes a 18 años) en el momento de la primera dosis.

Método de administración

KANUMA solo se debe administrar por vía intravenosa (IV).

El volumen total de la infusión debe administrarse a lo largo de unas 2 horas. Se puede considerar una infusión de 1 hora tras haber comprobado la tolerabilidad del paciente. Se podrá ampliar el periodo de infusión en el supuesto de un aumento progresivo de la dosis. Se debe administrar KANUMA a través de un filtro de 0,2 µm.

Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas o anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas o anafilaxia, en pacientes tratados con KANUMA (ver Sección 3.7). Por consiguiente, se debe disponer de asistencia médica adecuada cuando se administre Sebelipasa alfa. Si se producen dichas reacciones, se debe interrumpir de inmediato la infusión de KANUMA e iniciarse el tratamiento médico pertinente. Se deben seguir los estándares médicos vigentes para el tratamiento de emergencia.

Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar KANUMA tras una reacción grave. En el caso de los pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas durante la infusión, se debe tener precaución cuando se administre nuevamente el medicamento.

El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad puede incluir la interrupción temporal de la infusión, la reducción de la velocidad de infusión, y/o el tratamiento con antihistamínicos, antipiréticos, y/o corticoesteroides.

Si se interrumpe, se puede retomar la infusión a una velocidad más lenta, aumentándola en la medida en que el paciente la tolere. El tratamiento previo con antipiréticos y/o antihistamínicos puede evitar reacciones posteriores en aquellos casos en los que fue necesario el tratamiento sintomático.

Este medicamento puede contener trazas de proteínas de huevo. Los pacientes con alergias conocidas al huevo fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se deben

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con KANUMA para los pacientes con alergias conocidas al huevo.

Immunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. En el programa clínico de sebelipasa alfa, los pacientes se sometieron a pruebas de rutina para detectar la presencia de anticuerpos antifármaco (AAF) contra sebelipasa alfa con el fin de determinar el potencial de inmunogenicidad de sebelipasa alfa. Los pacientes con un resultado positivo en la prueba de AAF también se sometieron a una prueba de actividad inhibitoria de anticuerpos. Se ha detectado la presencia de actividad inhibitoria de anticuerpos en algunos puntos del tiempo posteriores a la línea de base en estudios clínicos (ver Sección 3.7). En general, no existe ninguna relación clara entre el desarrollo de AAF/actividad inhibitoria de anticuerpos y las reacciones de hipersensibilidad asociadas o la respuesta clínica insuficiente.

Durante los ensayos clínicos, se observó disminución en la respuesta clínica asociada con el desarrollo de actividad inhibitoria de anticuerpos sólo en 3 pacientes homocigotos para una delección que afectaba a los dos alelos de los genes lipasa A, ácido lisosomal (LIPA) y colesterol 25-hidroxilasa

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a KANUMA en 125 pacientes que recibieron dosis de KANUMA entre 0,35 mg/kg una vez cada dos semanas y 7,5 mg/kg una vez a la semana en estudios clínicos, con una duración de tratamiento en un rango de 0,03 a 60,48 meses (5,04 años). Los pacientes tenían entre 0,5 meses y 59 años (el 70 % era menor de 18 años) al momento del primer tratamiento con KANUMA, e incluyeron 68 hombres y 57 mujeres. En lactantes, la seguridad de KANUMA se evaluó en un estudio Fase 2/3 abierto, de un solo grupo (Estudio LAL-CL03; dosis de 0,35, 1, 3 y 5 mg/kg una vez a la semana) y en un estudio Fase 2 abierto (Estudio LAL-CL08; dosis inicial de 1 mg/kg una vez a la semana con posibles aumentos de dosis secuenciales a 3 mg/kg, 5 mg/kg, y 7,5 mg/kg una vez a la semana). En niños y adultos, la seguridad de KANUMA se evaluó en un estudio Fase 3 aleatorizado, controlado con placebo (Estudio LAL-CL02; dosis de 1 y 3 mg/kg una vez cada dos semanas); un estudio Fase 2 abierto, de un solo grupo, realizado en adultos (LAL-CL01/LAL-CL04; dosis de 0,35, 1, y 3 mg/kg una vez a la semana, durante 4 semanas, seguidas de un período en el que los pacientes dejaron de recibir tratamiento con KANUMA antes de entrar a un período de extensión durante el cual los pacientes reanudaron la dosis anterior por 4 semanas más y después cambiaron a una pauta posológica de 1 o 3 mg/kg una vez cada dos semanas); y un estudio Fase 2 abierto, de un solo grupo, en niños y adultos (≥ 8 meses de edad) (LAL-CL06; dosis 1 mg/kg una vez cada dos semanas con un posible aumento de la dosis hasta 3 mg/kg una vez a la semana para la progresión clínica).

En general, 102 de los 106 (96,2 %) pacientes niños y adultos han recibido sebelipasa alfa a una pauta posológica de 1 mg/kg una vez cada dos semanas, con una mediana de la duración de la exposición de 33,199 meses (5,98, 59,14 meses). La mayoría de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estos 102 pacientes pertenecían al estudio LAL- CL02 (66 de los 102, 64,7 %). La mediana de la duración de la exposición de los 19 lactantes inscritos en los ensayos clínicos fue 35,614 meses (0,03, 60,19 meses). La mayoría (17 de los 19, 89,5 %) de los lactantes recibió sebelipasa alfa a una pauta posológica de 1 mg/kg una vez a la semana.

Las reacciones adversas más graves experimentadas por el 4 % de los pacientes de los estudios clínicos fueron signos y síntomas compatibles con anafilaxia. Entre los signos y síntomas se incluyen molestia en el pecho, hiperemia conjuntival, disnea, hiperemia, edema palpebral, dificultad respiratoria intensa, taquicardia, taquipnea, irritabilidad, rubefacción, prurito, urticaria, rinorrea, estridor, hipoxia, palidez y diarrea.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite supervisar de manera continua el balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar todas las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de la Tabla 3 describen las reacciones adversas descritas en lactantes tratados con KANUMA en ensayos clínicos. Los datos de la Tabla 4 describen las reacciones adversas descritas en niños y adultos que recibieron KANUMA en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas con KANUMA se listan según la clasificación por órganos y sistemas y término preferente utilizando la convención de frecuencia de MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa reportada en 2 o más pacientes se clasifica como frecuente (niños y adultos) o muy frecuente (lactantes).

Tabla 3: Reacciones Adversas Reportadas en Lactantes que Recibieron KANUMA (N = 19 pacientes)



Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 10)	Poco Frecuentes ($\geq 1/1000$ a < 1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a < 1/1000)	Muy Raras (< 1/10.000)	Frecuencia Desconocida**
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a Reacción anafiláctica ^b					
Trastornos oculares	Edema palpebral					
Trastornos cardíacos	Taquicardia					
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dificultad respiratoria					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, erupción maculopapular					
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Hipertermia, pirexia					
Exploraciones complementarias	Temperatura corporal elevada, disminución de la saturación de oxígeno, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la frecuencia respiratoria, Presencia de anticuerpos farmacoespecíficos.					

^aPuede incluir: irritabilidad, agitación, vómito, urticaria, eccema, prurito, palidez, e hipersensibilidad al medicamento.

^b Se produjo en 3 pacientes lactantes tratados en ensayos clínicos. Con base en el término preferente 'reacción anafiláctica' y la aplicación de los criterios de Sampson para identificar signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

**No se puede estimar a partir de los datos disponibles.

**Tabla 4: Reacciones Adversas Reportadas en Niños y Adultos que Recibieron
KANUMA (N =106 pacientes)**

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por Órganos y Sistemas según MedDRA	Muy Frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 10)	Poco Frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1000)	Muy Raras (< 1/10.000)	Frecuencia Desconocida**
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Reacción anafiláctica ^b				
Trastornos del sistema nervioso	Mareos					
Trastornos cardiacos		Taquicardia				
Trastornos vasculares		Hiperemia, hipotensión				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea				
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Distensión abdominal				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, erupción papular				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia	Molestia torácica, reacción en el lugar de la infusión ^c				

Exploraciones complementarias		Temperatura corporal elevada				
----------------------------------	--	---------------------------------	--	--	--	--

^aPuede incluir: escalofríos, eccema, edema laríngeo, náuseas, prurito, urticaria.

^bSe produjo en 2 pacientes tratados en ensayos clínicos. Con base en el término preferente 'reacción anafiláctica' y la aplicación de los criterios de Sampson para identificar signos/síntomas compatibles con anafilaxia.

^cIncluye: extravasación en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la infusión y urticaria en el lugar de la infusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Cinco de los 125 (4 %) pacientes tratados con KANUMA en ensayos clínicos presentaron signos y síntomas graves compatibles con anafilaxia a KANUMA. La anafilaxia se produjo durante la infusión incluso hasta 1 año después del inicio del tratamiento.

En los estudios clínicos, 59 de los 125 (47 %) pacientes tratados con KANUMA, incluidos 13 de los 19 (68 %) lactantes y 46 de los 106 (43 %) niños y adultos, experimentaron al menos 1 reacción de hipersensibilidad (seleccionada utilizando un conjunto validado y predeterminado de términos agrupados para identificar posibles reacciones de hipersensibilidad). Los signos y síntomas compatibles o que pudieran estar relacionados con una reacción de hipersensibilidad que se produjeron en dos o más pacientes incluyeron dolor abdominal, agitación, broncoespasmo, escalofríos, diarrea, edema palpebral, eczema, edema facial, hipertensión, irritabilidad, edema laríngeo, inflamación labial, náuseas, edema, palidez, prurito, pirexia/temperatura corporal elevada, erupción cutánea, taquicardia, urticaria, y vómito, entre otros. La

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayoría de las reacciones se produjeron durante la infusión o en las 4 horas posteriores.

Hiperlipidemia transitoria

De acuerdo con su mecanismo de acción conocido, se han observado aumentos asintomáticos del colesterol y los triglicéridos circulantes tras el inicio del tratamiento con KANUMA. Por lo general, estos aumentos se han producido en las primeras 2 a 4 semanas y han mejorado durante las 8 semanas siguientes de tratamiento con KANUMA.

Inmunogenicidad

Existe potencial de inmunogenicidad. De los 125 pacientes con deficiencia de LAL incluidos en los estudios clínicos, 19 de los 125 (15,0 %) presentaron un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antifármaco (AAF) en algún punto del tiempo posterior al inicio del tratamiento con KANUMA. De esos 19 pacientes, 11 (58 %) también mostraron presencia de actividad inhibitoria de anticuerpos (anticuerpos neutralizantes [AcN]) en algún punto del tiempo posterior a la línea de base.

En general, no existe una relación clara entre el desarrollo de AAF/AcN y reacciones de hipersensibilidad asociadas o respuesta clínica insuficiente. En los estudios clínicos, 3 pacientes homocigotos para una delección que afectaba a los dos alelos de los genes lipasa A, ácido lisosomal (LIPA) y colesterol 25-hidroxilasa desarrollaron actividad inhibitoria de anticuerpos asociada con una respuesta clínica insuficiente (ver Sección 3.3). Dichos pacientes se sometieron a una terapia inmunomoduladora sola o en combinación con un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o un trasplante de médula ósea (TMO), lo que produjo una mejoría en la respuesta clínica a KANUMA.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita ampliación del grupo etario para el producto de referencia Sebelipasa Alfa en la indicación “Kanuma está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática (TSE) en pacientes hasta De 6 meses con deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL) rápidamente progresiva demostrada por Diagnóstico clínico y paraclínico (prueba de LAL y/o genética).

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas y hepáticas. se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta para establecer su continuidad.”, para retirar la restricción del grupo etario. Como soporte presenta resultados del estudio ARISE que incluyó 66 pacientes con una mediana de 13.4 años (4-69 años), una fase comparativa versus placebo por 20 semanas y una fase de seguimiento abierta de hasta 234 semanas (mínimo 130 semanas). La variable principal de eficacia fue la proporción de los pacientes que alcanzaron la normalización de ALT en la última consulta a las 20 semanas. En línea base la mediana de ALT

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



FUE 87 u/L, a las 20 semanas la mediana fue de 39 U/L y al final del estudio la mediana fue de 38 u/L; se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que normalizaron la ALT (31% VERSUS 7%). Al final del estudio el 47% habían normalizado los valores de ALT.

También se encontraron diferencias en otros marcadores bioquímicos.

Los efectos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, nasofaringitis y pirexia en general de baja intensidad; el 9% produjo anticuerpos sin que se puedan obtener conclusiones sobre efectos en la eficacia.

Para la Sala, en el grupo de pacientes en quienes la enfermedad no es rápidamente progresiva, no es clara la relevancia clínica de las variables de resultado consideradas en el estudio ARISE (marcadores bioquímicos); Adicionalmente, la Sala no encuentra una descripción detallada de las posibles variantes genéticas que presentan los pacientes incluidos en el estudio. Llama la atención que, al final del estudio, en el 53% de los pacientes no se habían normalizado los valores de ALT, lo que sugiere que existen grupos de pacientes que podrían expresar niveles altos de enzimas hepáticas sin desarrollar enfermedad clínica o fibrosis hepática.

Con base en lo anterior se solicita al interesado presentar los resultados estratificados según variantes genéticas de LAL, grado de disfunción hepática, grado de fibrosis hepática según la clasificación ISHAK determinada al inicio del estudio y grupo etario.

La Sala llama la atención que la solicitud corresponde a una ampliación de indicaciones adicional a la modificación de posología. Si el interesado desea realizar el cambio de indicaciones, debe realizar el trámite correspondiente.

3.5.2 CABLIVI®

Expediente : 20176684
Radicado : 20221095141
Fecha : 24/05/2022
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 10 mg de Caplacizumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cablivi® (Caplacizumab) está indicado como coadyuvante para el tratamiento de adultos que presentan púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa), junto con intercambio plasmático e inmunosupresión.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221095141
- Inserto allegado mediante radicado 20221095141

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Dosis

El tratamiento con Cablivi® debe ser iniciado y supervisado por clínicos con experiencia en el manejo de pacientes con microangiopatías trombóticas.

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

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

- Primer día de tratamiento: 10 mg por inyección intravenosa anterior al intercambio plasmático seguida de 10 mg de inyección subcutánea luego de completar el intercambio plasmático de ese mismo día.
- Días siguientes de tratamiento durante el intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea diaria siguiendo el intercambio plasmático.
- Tratamiento luego del periodo de intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea una vez al día por 30 días, contando desde el último día del intercambio plasmático. Si la enfermedad inmunológica subyacente persiste, el tratamiento debería ser extendido hasta por 28 días más dependiendo del curso clínico y la evaluación del especialista y acompañarse de la optimización de la inmunosupresión, hasta que los signos de la enfermedad subyacente, tales como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13 hayan disminuido. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab en episodios posteriores.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Dosis perdida

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

Descontinuación por cirugía y otras intervenciones

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

Reconstitución y administración

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de caplacizumab en la población pediátrica no se han establecido en los ensayos clínicos, por lo que no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología para el uso pediátrico.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos de Cablivi® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferencialmente en comparación con sujetos más jóvenes. Si bien la experiencia con el uso de caplacizumab en adultos mayores es limitada, no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis o precauciones especiales para esta población.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia hepática

No existe información disponible en paciente con insuficiencia hepática debido a que no se han llevado a cabo estudios formales de caplacizumab en estos pacientes. Basado en la manera en que el caplacizumab es metabolizado, no se considera necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 13.3). En caso de insuficiencia hepática crónica, vea la sección 5 para consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Falla renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones y advertencias

Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado (ver sección 9). Se han notificado casos de hemorragias graves, incluso mortales y con riesgo de muerte, en pacientes que reciben caplacizumab, principalmente en aquellos que utilizan agentes antiplaquetarios o anticoagulantes concomitantes. El caplacizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a un mayor riesgo de hemorragia.

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

Uso concomitante con anticoagulantes orales o heparinas a alta dosis.

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

Pacientes con coagulopatías

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

Pacientes sometidos a cirugía

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

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



resolver el riesgo de sangrado quirúrgico y reiniciar Cablivi®, monitoree de cerca las señales de sangrado.

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

Insuficiencia hepática severa

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

Nuevas reacciones adversas

Los siguientes calificativos CIOMS para las reacciones adversas, son usados, si aplica: Muy común >10%; Común >1 y <10%; poco común >0.1 y <1%; Raro >0.01 y <0.1%; muy raro >0.01%; No conocido (No se puede estimar de los datos disponibles).

Ensayos clínicos

La seguridad de Cablivi® se evaluó en 2 estudios clínicos controlados con placebo (HERCULES, en el cual 71 pacientes recibieron Cablivi® y TITAN, en el cual 35 pacientes recibieron Cablivi®). Los datos descritos abajo y en la sección de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Cablivi® durante los periodos ciegos de ambos estudios, los cuales incluyen 106 pacientes con PTT a quienes recibieron al menos una dosis, con edades entre los 18 y 79 años, de los cuales el 69% eran femeninos y el 73% eran blancos. El promedio de duración del tratamiento con Cablivi® fue de 35 días (rango 1 a 77 días).

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

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

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

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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

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

Pos comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Cablivi®. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a caplacizumab.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:

Frecuencia No conocida: eritema en el lugar de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia No conocida: hemorragias graves, incluidas las que ponen en peligro la vida y son eventos mortales.

Inmunogenicidad

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir allegado mediante radicado 20221095141**
- **Inserto allegado mediante radicado 20221095141**

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Dosis

El tratamiento con Cablivi® debe ser iniciado y supervisado por clínicos con experiencia en el manejo de pacientes con microangiopatías trombóticas.

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

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

- **Primer día de tratamiento: 10 mg por inyección intravenosa anterior al intercambio plasmático seguida de 10 mg de inyección subcutánea luego de completar el intercambio plasmático de ese mismo día.**
- **Días siguientes de tratamiento durante el intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea diaria siguiendo el intercambio plasmático.**
- **Tratamiento luego del periodo de intercambio plasmático: 10 mg de inyección subcutánea una vez al día por 30 días, contando desde el último día del**

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



intercambio plasmático. Si la enfermedad inmunológica subyacente persiste, el tratamiento debería ser extendido hasta por 28 días más dependiendo del curso clínico y la evaluación del especialista y acompañarse de la optimización de la inmunosupresión, hasta que los signos de la enfermedad subyacente, tales como la supresión de los niveles de actividad de ADAMTS13 hayan disminuido. No se tiene información disponible sobre el retratamiento con caplacizumab en episodios posteriores.

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

Dosis perdida

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

Descontinuación por cirugía y otras intervenciones

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

Reconstitución y administración

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad y la eficacia de caplacizumab en la población pediátrica no se han establecido en los ensayos clínicos, por lo que no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología para el uso pediátrico.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos de Cablivi® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden diferencialmente en comparación con sujetos más jóvenes. Si bien la experiencia con el uso de caplacizumab en adultos mayores es limitada, no hay evidencia que sugiera que se requiera un ajuste de dosis o precauciones especiales para esta población.

Insuficiencia hepática

No existe información disponible en paciente con insuficiencia hepática debido a que no se han llevado a cabo estudios formales de caplacizumab en estos pacientes. Basado en la manera en que el caplacizumab es metabolizado, no se considera necesario un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 13.3). En caso de insuficiencia hepática crónica, vea la sección 5 para consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Falla renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones y advertencias

Sangrado

Caplacizumab incrementa el riesgo de sangrado (ver sección 9). Se han notificado casos de hemorragias graves, incluso mortales y con riesgo de muerte, en pacientes que reciben caplacizumab, principalmente en aquellos que utilizan agentes antiplaquetarios o anticoagulantes concomitantes. El caplacizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades subyacentes que puedan predisponer a un mayor riesgo de hemorragia.

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

Uso concomitante con anticoagulantes orales o heparinas a alta dosis.

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

Pacientes con coagulopatías

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Pacientes sometidos a cirugía

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

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

Insuficiencia hepática severa

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

Nuevas reacciones adversas

Los siguientes calificativos CIOMS para las reacciones adversas, son usados, si aplica: Muy común >10%; Común >1 y <10%; poco común >0.1 y <1%; Raro >0.01 y <0.1%; muy raro >0.01%; No conocido (No se puede estimar de los datos disponibles).

Ensayos clínicos

La seguridad de Cablivi® se evaluó en 2 estudios clínicos controlados con placebo (HERCULES, en el cual 71 pacientes recibieron Cablivi® y TITAN, en el cual 35 pacientes recibieron Cablivi®). Los datos descritos abajo y en la sección de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Cablivi® durante los periodos ciegos de ambos estudios, los cuales incluyen 106 pacientes con PTT a quienes recibieron al menos una dosis, con edades entre los 18 y 79 años, de los cuales el 69% eran femeninos y el 73% eran blancos. El promedio de duración del tratamiento con Cablivi® fue de 35 días (rango 1 a 77 días).

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

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



descontinuación del medicamento. Ninguna de las reacciones adversas que lleven a la discontinuación se observe en más del 1% de los pacientes.

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

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

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

Reacción adversa	Caplacizumab (N=106) n(%)	Placebo (N=110) n(%)	Categoría de Frecuencia
Desórdenes gastrointestinales			
Sangrado gingival	17 (16)	3 (3)	Muy común
Hemorragia rectal	4 (4)	0 (0)	Común
Hematoma de la pared abdominal	3 (3)	1 (1)	Común
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	16 (15)	10 (9)	Muy común
Pirexia	14 (13)	12 (11)	Muy común
Hemorragia en el sitio de la inyección	6 (6)	1 (1)	Común
Prurito en el sitio de la inyección	3 (3)	0 (0)	Común
Desórdenes músculo-esqueléticos y del tejido			
Mialgia	6 (6)	2 (2)	Común
Desórdenes del sistema nervioso			
Dolor de Cabeza	22 (21)	15 (14)	Muy común

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Desórdenes renales y urinarios			
Hematuria	4 (4)	3 (3)	Común
Desórdenes del sistema reproductivo y la			
Hemorragia vaginal	5 (5)	2 (2)	Común
Menorragia	4 (4)	1 (1)	Común
Desórdenes respiratorios, torácicos y del			
Epistaxis	31 (29)	6 (6)	Muy común
Disnea	10 (9)	5 (5)	Común
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo			
Urticaria *	15 (14)	7 (6)	Muy común

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

Pos comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Cablivi®. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a caplacizumab.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración:

Frecuencia No conocida: eritema en el lugar de la inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia No conocida: hemorragias graves, incluidas las que ponen en peligro la vida y son eventos mortales.

Inmunogenicidad

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

3.5.3 REVESTIVE 5 mg

Expediente : 20145086
Radicado : 20221096132
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 5 mg de Teduglutida

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Revestivestá indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto, o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa. Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4 de mayo de 2022
- Información para prescribir versión 4 de mayo de 2022

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional. La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestivest es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento. Se recomienda el tratamiento en pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥ 1 año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 2.

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses.



Tabla 2

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver la Tabla 1 del apartado "Adultos"

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 %.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

Los datos actualmente disponibles en niños menores de 1 año se describen en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestive no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Nuevas precauciones y advertencias

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se recomienda que cada vez que se administre Revestive a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomiendan realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente) Ver también sección 5.1. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestive. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo. Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda.

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción .

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años . Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en la estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo. Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); 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. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en cursiva.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuencia	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos				
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	Enfermedad pseudogripal		
Trastornos del sistema				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis† Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	Pólipo gástrico
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección‡	Edema periférico		Retención de líquidos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante ≥ 2 años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos (de 4 a 12 meses de edad gestacional corregida), se asignaron aleatoriamente un total de 10 pacientes, 5 al grupo del tratamiento con teduglutida y 5 al grupo del tratamiento estándar, de los cuales ocho pacientes completaron el estudio. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos anteriores y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos. Un estudio in vitro apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas precauciones y advertencias

Se recomienda que cada vez que se administre Revestive a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del medicamento a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente) Ver también sección 5.1. Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido y equilibrio hidroelectrolítico

A fin de evitar la sobrecarga de líquidos o la deshidratación, es preciso ajustar cuidadosamente el apoyo parenteral de los pacientes que reciben Revestive. Se debe vigilar estrechamente el balance hídrico y el equilibrio hidroelectrolítico

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



durante el tratamiento, en especial durante la respuesta terapéutica inicial y en caso de suspensión del tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Deshidratación:

Los pacientes con SIC son susceptibles de sufrir deshidratación que podría conducir a insuficiencia renal aguda.

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales,

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años . Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en la estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo. Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); 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. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en cursiva.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Frecuencia	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos				
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	Enfermedad pseudogripal		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis† Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	Pólipo gástrico
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección‡	Edema periférico		Retención de líquidos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante ≥ 2 años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos (de 4 a 12 meses de edad gestacional corregida), se asignaron aleatoriamente un total de 10 pacientes, 5 al grupo del tratamiento con teduglutida y 5 al grupo del tratamiento estándar, de los cuales ocho pacientes completaron el estudio. Los acontecimientos adversos notificados en el estudio fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en los estudios pediátricos anteriores y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos. Un estudio in vitro apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante.

Sin embargo, el interesado no presenta la posología para niños menores de 10 kilogramos y mayores de 1 año, que puede ser un número importante de niños, adicionalmente, teniendo en cuenta que la concentración 1.25 mg/0.5mL se encuentra comercializada en otros países y que la posología en niños pequeños representa una pérdida importante para concentración 5 mg/ 0.5 mL, la Sala solicita al interesado información sobre las razones para no comercializar la presentación de 1.25mg/0.5 mL más apropiada para los niños pequeños y de bajo peso.

Adicionalmente, la Sala corrige el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4., en el sentido de que la indicación es:

Indicaciones: Teduglutida está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes mayores de un año de edad con síndrome de intestino corto (sic) que dependen del soporte de nutrición parenteral al menos 3 veces por semana por mínimo 1 año. Los pacientes deben ser estables al menos durante 4 semanas en su régimen de soporte parenteral antes de iniciar el tratamiento con teduglutida. Si no se logra una mejoría general después de 6 meses, en cuanto

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



a la disminución de nutrición parenteral de al menos el 20% se debe suspender el tratamiento.

3.5.4 FRAXIPARINE 0.4 ML

Expediente : 217850
Radicado : 20221097782
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:

Cada Jeringa prellenada de 0,4 ml contiene 3800 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica, pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina

Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)

Accidente cerebrovascular hemorrágico

Endocarditis infecciosa aguda

Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097782
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097782

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo. En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

- Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina mayor o igual a 30



ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

• Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe

considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES). Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control medico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muy rara (<1/10,000)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.
	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de Interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097782**
- **Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097782**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.



Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser



ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV** No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.**

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

•**Profilaxis de trastornos tromboembólicos**

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina



mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

• Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared

abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de ulcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINEs, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.**
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.**

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano
Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas,), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

3.5.5 FRAXIPARINE 0.6 ML

Expediente : 53314
Radicado : 20221097791
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:
Cada Jeringa prellenada por 0,6 ml contiene 5700 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica, pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina

Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como úlcera péptica activa)

Accidente cerebrovascular hemorrágico

Endocarditis infecciosa aguda

Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097791
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097791

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.



Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV. No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmobilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo. En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

- Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

• Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las

reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe

considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



una vez al día y se descontinuará el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continúa tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la médula espinal u ocular.
- tratamiento simultáneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINEs, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano
Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria
No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control medico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.
	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas,), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097791
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097791

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectará el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.



Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV** No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.**

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

•**Profilaxis de trastornos tromboembólicos**

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

• Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared

abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de ulcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.**
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.**

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano
Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas,), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

3.5.6 FRAXIPARINE 0.3 ML

Expediente : 34737
Radicado : 20221097773
Fecha : 26/05/2022
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:
Cada Jeringa prellenada de 0,3 ml contiene 2850 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo: los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica, pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso. Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos. Tratamiento de trastornos tromboembólicos. Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas Contraindicaciones

Nadroparina está contraindicada en casos de: Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.

Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina

Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)

Accidente cerebrovascular hemorrágico

Endocarditis infecciosa aguda

Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097773
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097773

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

General

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:



Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

• Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



TEV No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

- Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmobilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo. En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

- Profilaxis de trastornos tromboembólicos

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

- Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como úlcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe

considerarse en las siguientes situaciones:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de úlcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes. Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINES y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano

Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.10CCDSFeb 2021 allegado mediante radicado 20221097773
- Información para prescribir versión v.10CCDSFeb2021 allegado mediante radicado 20221097773

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



General

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectará el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina.

Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Posología

•Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

•Cirugía General

La dosis recomendada de Fraxiparine es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

•Cirugía Ortopédica

Fraxiparine se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía. Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- Pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

Fraxiparine se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI antiXa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con Fraxiparine no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

Se recomienda administrar Fraxiparine por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.



Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

Prevención de Coagulación durante la Hemodiálisis

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada

sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de Angina Inestable e Infarto del Miocardio con Onda No-Q

Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



ajustada para peso corporal de acuerdo con la siguiente tabla, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

Población Pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

Adultos mayores

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en cirugía, prevención de la coagulación en hemodiálisis y tratamiento de Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin Onda Q y TEV** No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento (ver a continuación Afecciones Renales y Farmacocinética).

•**Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.**

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0.3 ml (2,850 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

Insuficiencia Renal

•**Profilaxis de trastornos tromboembólicos**

No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (Depuración de creatinina

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver Advertencias y precauciones y Farmacocinéticas).

• Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33% (ver Advertencias especiales y precauciones de empleo y Farmacocinéticas).

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas (depuración de creatinina menor a 30 ml/min)

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Forma de administración

La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared

abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Nuevas Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como úlcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico
- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en pacientes que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Nuevas precauciones y advertencias

Reactividad cruzada

La reactividad cruzada entre heparinas y heparinas de bajo peso molecular (HBPM) está bien documentada. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada en pacientes que presentaban reactividad cruzada entre heparinas no fraccionadas y HBPM.

Antes de iniciar la terapia con HBPM, se debe realizar una evaluación cuidadosa de las reacciones previas de hipersensibilidad a la heparina no fraccionada.

Trombocitopenia inducida por heparinas

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- trombocitopenia
- cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el veintiuno día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), puede considerarse en caso necesario, tratamiento con nadroparina. En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina. En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución.

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse precaución al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia:

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de ulcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.
- tratamiento simultaneo con anticoagulantes orales

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos puedan provocar hiperpotasemia (p. ej., inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo debe monitorearse el potasio en plasma.

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio/riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.**
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.**

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina a dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja espinal/epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de insuficiencia neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos anti-plaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, AINEs y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se debe realizar monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día (ver Posología y Forma de Administración).

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de nadroparina en niños. Por esta razón, no se recomienda el uso de nadroparina en niños hasta que se disponga de datos adicionales.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia Renal

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se sabe que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con insuficiencia renal (ver Farmacocinética - Insuficiencia Renal). Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

La decisión sobre si una reducción de la dosis es adecuada para pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min debe basarse en la evaluación del médico del riesgo de hemorragia de un paciente individual frente al riesgo de tromboembolismo.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Jeringas prellenadas graduadas:

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho de látex natural que tiene el potencial de causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Nuevas Interacciones

Anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano
Nadroparina debe administrarse con precaución en pacientes que reciben anticoagulantes orales, (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextrano.

La administración de nadroparina en pacientes que cambian a anticoagulantes orales debe continuarse hasta que se alcance un INR (índice internacional normalizado) estable dentro del rango deseado.

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se recomienda el uso simultáneo de ácido acetilsalicílico (u otros salicilatos), antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

Nitroglicerina

La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa, que puede reducir el efecto de la heparina, no puede excluirse para la nadroparina. Los medicamentos que aumentan el nivel de potasio en suero solo deben usarse bajo un control médico especialmente cuidadoso durante el uso simultáneo de nadroparina.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nuevas reacciones adversas

Los efectos indeseables pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$) Común ($\geq 1/100$ a $1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) Rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy rara ($< 1/10,000$)

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común	Hemorragia ¹
	Rara	Trombocitopenia, trombocitopenia inducida por heparinas (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>), Trombocitosis.
Trastornos del sistema inmune	Muy Rara	Eosinofilia, reversible tras la suspensión del tratamiento
Trastornos del sistema nervioso	Muy Rara	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedemas y reacciones cutáneas), reacción anafilactoide.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Desconocida	Dolor de cabeza Migraña
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy Rara	Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo (ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	Muy Rara	Priapismo
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Rara	Exantema, urticaria, eritema, prurito
Investigaciones	Común	Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy Común	Hematoma en el sitio de la inyección ² .
	Común	Reacción en el sitio de inyección.
	Rara	Calcificación en el sitio de inyección ³
	Muy Rara	Necrosis en el sitio de inyección (Ver <i>Advertencias especiales y Precauciones de empleo</i>).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



1. Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo (ver *Contraindicaciones e Interacciones*).
2. En algunos casos, se puede notar la aparición de nódulos firmes, que no indican un enquistamiento de la heparina. Estos nódulos suelen desaparecer al cabo de unos días.
3. La calcificación es más frecuente en pacientes con producto de fosfato de calcio anormal, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 20104049
Radicado : 20211283120 / 20221096881
Fecha : 25/05/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSC-PN)

Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría frecuencia	de
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135		
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes	
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales				
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes	

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab

administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en



el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de

anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años- paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años- paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados

y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 Administración cada 4 semanas – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.



Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)										
	≥20- 25 ¹	>25-30 ¹	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200 ¹
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3										225
>100-200											375
>200-300										375	525
>300-400									450	525	
>400-500							375	375	525	600	
>500-600						375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis				
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

¹En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del

omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP NPI ref N/A 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.2. VERORAB®

Expediente : 34332
Radicado : 20211055854 / 20221067480 / 20221102816
Fecha : 01/06/2022
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5 mL contiene 2,5 mg de virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37 °C durante un mes.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

VERORAB está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición al virus de la rabia, como primovacuna o refuerzo.

Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación de pre-exposición)

La vacunación de pre-exposición debe proponerse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo continuo, como el personal de laboratorio de diagnósticos, de investigación y producción que trabaje con el virus de la rabia. Se debe mantener la inmunidad mediante refuerzos y hacer un seguimiento mediante controles serológicos.

Se recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes, teniendo en cuenta la frecuencia de la exposición al riesgo:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Los veterinarios y sus ayudantes, cuidadores de animales (incluyendo a aquellos que manipulan murciélagos) y trabajadores forestales (guardas de caza), taxidermistas.
- Las personas que entren en contacto con especies animales que puedan tener la rabia (como el perro, el gato, la mofeta, el mapache o el murciélago)
- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación de post-exposición)

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación post-exposición debe iniciarse inmediatamente. La vacunación debe realizarse imperativamente en un centro antirrábico bajo supervisión médica.

El tratamiento de post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Se adaptará este tratamiento a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

En todos los casos, se debe efectuar un tratamiento local de la herida.

Contraindicaciones:

Vacunación de pre-exposición:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Vacunación de post-exposición:

Debido a la evolución fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Como con todas las vacunas, VERORAB puede no proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o a un antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente. Se debe realizar regularmente controles serológicos (dosis de anticuerpos neutralizantes por la prueba RFFIT -Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente) (ver tabla 1). Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. No inyectar por vía intravascular:

Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomicina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos. Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse. Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja. Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y tras la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ et $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ y $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1\ 000$
- Muy raras: $< 1/10\ 000$ incluyendo los casos aislados.

Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Muy frecuentes: adenopatías/linfadenopatías.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas de tipo rash, prurito, edema.

Poco frecuentes: urticaria, angioedema, disnea. Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolores abdominales, náuseas.

Poco frecuentes: diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia.

Frecuentes: artralgia, escalofríos.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fiebre, malestar.

Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, astenia, síndrome pseudogripal.

Poco frecuentes: edema en el lugar de la inyección.

Experiencia adquirida tras la comercialización

En complemento de la lista anterior, se han informado las siguientes reacciones adversas. No es posible calcular su incidencia exacta ya que se han informado de forma espontánea. Sin embargo, con respecto a la cantidad de dosis vendidas, la aparición de estas reacciones adversas es muy rara ($<1/10000$).

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones anafilácticas, reacciones de tipo enfermedad sérica.

Trastornos del sistema nervioso

Encefalopatías, convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto Pérdida auditiva repentina*. *Que puede continuar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Trastornos gastrointestinales

Vómitos.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Declaración de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance–Site internet : www.anism.sante.fr”

Interacciones:

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar. De ser posible, se debe administrar la vacuna contralateralmente a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Una dosis consiste en la administración de 0,5 ml de vacuna por vía intramuscular.

El plan de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto (ver tablas 1 y 2).

Vacunación de pre-exposición

En primovacunación, se administran 3 dosis de 0,5 ml de VERORAB los días D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21. Este plan de administración sigue las recomendaciones de la OMS.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 1. Cada refuerzo consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacunación con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de pre-exposición según la naturaleza del riesgo

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
CONTINUO	Presencia continua de virus en fuerte concentración Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacunación. Serología cada 6 meses Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de diagnóstico. Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca endemia. Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas. Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.

*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

Vacunación de post-exposición

El tratamiento post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas de ser necesario. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida (ver tabla 2), el estado del animal (ver tabla 3) y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

Primeros auxilios: tratamiento local de la herida

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Un tratamiento local de todas las mordeduras y arañazos es muy importante y debe realizarse inmediatamente.

Las recomendaciones de primeros auxilios incluyen un lavado inmediato de la herida durante un tiempo mínimo de 15 minutos con agua abundante y jabón, detergente, povidona yodada o con cualquier otra sustancia que tenga una acción comprobada de destrucción del virus de la rabia. Si no se dispone de jabón o de un agente antiviral, la herida debe lavarse con abundante agua de manera extensiva.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Vacunación

Tabla 2: Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida

SEVERIDAD	NATURALEZA DEL CONTACTO	NATURALEZA DE LA EXPOSICIÓN	TRATAMIENTO RECOMENDADO
I	Contacto o alimentación del animal Lamedura sobre piel intacta.	Ninguna	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoiraciones menores, sin sangrado.	Media	Administrar la vacuna inmediatamente.
III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesen la piel. Lamedura sobre piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas.

Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal



Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

^(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

^(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: ver tabla 2.

La vacunación de post-exposición debe realizarse bajo control médico, solamente en un centro antirrábico y lo antes posible después de la exposición.

Vacunación de sujetos no inmunizados (sujetos que no han recibido vacunación de pre-exposición)

- Protocolo Essen

Se administran cinco dosis de VERORAB de 0,5 ml los D0, D3, D7, D14 y D28. o

- Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)

Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21 (ver sección « Forma de administración » para información sobre el lugar de administración en niños pequeños).

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite (ver tabla 3).

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en el día D0 en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). La posología de las inmunoglobulinas antirrábicas es la siguiente:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas..... 20 UI/kg de peso corporal,
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas. 40 UI/kg de peso corporal.

Para mayor información, referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (Clasificación OMS, ver tabla 2), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna.

Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de pre-exposición completa probada)

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular): se administran dos dosis de refuerzo en los días D0 y D3. La administración de inmunoglobulinas antirrábicas no es necesaria.

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace más de 5 años, si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y se debe instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Población pediátrica

VERORAB puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211055854
- Información para prescribir versión 5 allegado mediante radicado No. 20211055854

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.10., lo cual se especificará en el acto administrativo. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0,5 mL contiene 2,5 mg de virus contra la rabia (cepa wistar rabies pm/wi38 1503-3m) producido en líneas de células vero e inactivado con beta-propiolactona > 2.5 UI * potencia medida utilizando la prueba NIH antes y después de calentamiento a 37 °C durante un mes.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

VERORAB está indicado para la prevención de la rabia en niños y adultos. Puede utilizarse antes y después de la exposición al virus de la rabia, como primovacuna o refuerzo.

Prevención de la rabia antes de la exposición (vacunación de pre-exposición)

La vacunación de pre-exposición debe proponerse a los sujetos que presenten un riesgo elevado de contaminación por el virus de la rabia.

Debe ser vacunada toda persona con riesgo continuo, como el personal de laboratorio de diagnósticos, de investigación y producción que trabaje con el virus de la rabia. Se debe mantener la inmunidad mediante refuerzos y hacer un seguimiento mediante controles serológicos.

Se recomienda igualmente la vacunación para las categorías siguientes, teniendo en cuenta la frecuencia de la exposición al riesgo:

• Los veterinarios y sus ayudantes, cuidadores de animales (incluyendo a aquellos que manipulan murciélagos) y trabajadores forestales (guardas de caza), taxidermistas.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Las personas que entren en contacto con especies animales que puedan tener la rabia (como el perro, el gato, la mofeta, el mapache o el murciélago)
- Adultos y niños que residan o pasen temporadas en zonas de enzootia.

Prevención de la rabia después de la exposición (vacunación de post-exposición)

Al menor riesgo de contaminación rábica, la vacunación post-exposición debe iniciarse inmediatamente. La vacunación debe realizarse imperativamente en un centro antirrábico bajo supervisión médica.

El tratamiento de post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas. Se adaptará este tratamiento a la naturaleza del contacto o herida, al estado del animal y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

En todos los casos, se debe efectuar un tratamiento local de la herida.

Contraindicaciones:

Vacunación de pre-exposición:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo, a una administración anterior de la vacuna o a una vacuna que contiene los mismos componentes. La vacunación debe aplazarse en caso de enfermedades febriles o agudas.

Vacunación de post-exposición:

Debido a la evolución fatal de la infección rábica declarada, no existe ninguna contraindicación de la vacunación post-exposición.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Como con todas las vacunas, VERORAB puede no proteger al 100% de las personas vacunadas. Usar con prudencia en personas que presentan alergia conocida a la polimixina B, a la estreptomina, a la neomicina (presentes como restos en la vacuna) o a un antibiótico del mismo tipo.

Precauciones de empleo:

Las recomendaciones relativas al plan de inyección deben seguirse escrupulosamente. Se debe realizar regularmente controles serológicos (dosis de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



anticuerpos neutralizantes por la prueba RFFIT -Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente) (ver tabla 1). Cuando la vacuna se administra a sujetos que presentan una inmunodeficiencia conocida, debido a una enfermedad inmunosupresiva o a un tratamiento inmunosupresor concomitante (como por ejemplo, corticoides), debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. No inyectar por vía intravascular:

Comprobar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Al igual que con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer inmediatamente de un tratamiento médico y efectuar una vigilancia apropiada en caso de una reacción anafiláctica rara después de la administración de la vacuna, en especial en caso de postexposición en los sujetos que padezcan una hipersensibilidad conocida a la polimixina B, a la estreptomycin, a la neomicina o a un antibiótico del mismo tipo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, VERORAB debe administrarse con precaución en caso de trombocitopenia o de trastornos de coagulación debido a que la inyección intramuscular puede provocar una hemorragia en estos sujetos. Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante

48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquellos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse. Se sabe que se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés, después, o incluso antes de cualquier vacunación como una reacción psicogénica a la inyección con una aguja. Esto puede ir acompañado por varios signos neurológicos tales como trastorno visual transitorio y parestesia. Es importante que se establezcan medidas para evitar lesiones por desmayo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se informaron durante los estudios clínicos y tras la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ et $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ y $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10\ 000$ y $< 1/1\ 000$
- Muy raras: $< 1/10\ 000$ incluyendo los casos aislados.

Experiencia adquirida durante los ensayos clínicos

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**La salud
es de todos**

Minsalud

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: adenopatías/linfadenopatías.

Trastornos del sistema inmunitario
Frecuentes: reacciones alérgicas cutáneas de tipo rash, prurito, edema.
Poco frecuentes: urticaria, angioedema, disnea. Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: cefalea, vértigo, somnolencia.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: dolores abdominales, náuseas.
Poco frecuentes: diarrea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: mialgia.
Frecuentes: artralgia, escalofríos.

Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración
Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección, fiebre, malestar.
Frecuentes: eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, astenia, síndrome pseudogripal.
Poco frecuentes: edema en el lugar de la inyección.

Experiencia adquirida tras la comercialización

En complemento de la lista anterior, se han informado las siguientes reacciones adversas. No es posible calcular su incidencia exacta ya que se han informado de forma espontánea. Sin embargo, con respecto a la cantidad de dosis vendidas, la aparición de estas reacciones adversas es muy rara (<1/10000).

Trastornos del sistema inmunitario
Reacciones anafilácticas, reacciones de tipo enfermedad sérica.

Trastornos del sistema nervioso
Encefalopatías, convulsiones.

Trastornos del oído y del laberinto Pérdida auditiva repentina*. *Que puede continuar.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Apnea en los muy prematuros (nacidos a las 28 semanas de embarazo o menos).

Trastornos gastrointestinales
Vómitos.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Declaración de reacciones adversas sospechadas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseaux des Centres Régionaux de Pharmacovigilance–Site internet : www.ansm.sante.fr”

Interacciones:

Los corticoides y los tratamientos inmunosupresores pueden interferir en la producción de anticuerpos y hacer que la vacuna no surta efecto. Las inmunoglobulinas y la vacuna antirrábica no deben nunca asociarse en la misma jeringa o administrarse en el mismo lugar. De ser posible, se debe administrar la vacuna contralateralmente a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Una dosis consiste en la administración de 0,5 ml de vacuna por vía intramuscular.

El plan de vacunación debe adaptarse a las circunstancias de la vacunación y al estado de inmunidad antirrábica del sujeto (ver tablas 1 y 2).

Vacunación de pre-exposición

En primovacunación, se administran 3 dosis de 0,5 ml de VERORAB los días D0, D7, D28. La dosis prevista para el día D28 puede eventualmente administrarse el día D21. Este plan de administración sigue las recomendaciones de la OMS.

Se recomiendan refuerzos y controles serológicos regulares (para evaluar la seroconversión de los sujetos). La frecuencia de realización de estos refuerzos y controles se indica en la tabla 1. Cada refuerzo consiste en la administración de una dosis de 0,5 ml.

VERORAB puede administrarse como inyección de refuerzo después de una primovacunación con una vacuna antirrábica de cultivo celular (vacuna antirrábica preparada en células VERO o preparada en células diploides humanas (HDCV)).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de pre-exposición según la naturaleza del riesgo

RIESGO	NATURALEZA DEL RIESGO	POBLACIÓN CONCERNIDA	TRATAMIENTO DE PREEXPOSICIÓN
CONTINUO	Presencia continua de virus en fuerte concentración Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de investigación y de producción que trabaja con el virus de la rabia.	Primovacunación. Serología cada 6 meses Refuerzos cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
FRECUENTE	Exposición habitualmente episódica. Contaminación por: aerosoles, contacto con las mucosas, mordedura o arañazos. Las fuentes de exposición pueden ser desconocidas.	Personal de laboratorio de diagnóstico. Veterinarios, espeleólogos, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de epizootia.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Serología cada 2 años. Refuerzos posteriores cuando el índice de anticuerpos es inferior al umbral protector*.
POCO FRECUENTE	Exposición frecuentemente episódica. Contaminación por: contacto con las mucosas, mordedura o arañazos.	Veterinarios, cuidadores de animales y trabajadores forestales en las zonas de poca endemia. Viajeros que pasen temporadas en zonas endémicas. Estudiantes de medicina veterinaria.	Primovacunación. Refuerzo 1 año más tarde. Refuerzos ulteriores cada 5 años.

*Un refuerzo es necesario cuando el índice de anticuerpos neutralizantes es estrictamente inferior al umbral protector (0,5 UI/ml mediante el método de RFFIT - Prueba rápida de inhibición de foco fluorescente).

En sujetos inmunodeficientes, debe realizarse un control serológico entre 2 y 4 semanas después de la vacunación. Si el resultado del control demuestra un título en anticuerpos estrictamente inferior a 0,5 UI/ml, se justifica una inyección adicional.

Vacunación de post-exposición

El tratamiento post-exposición incluye el tratamiento local no específico de la herida, la vacunación y la inmunización pasiva con inmunoglobulinas antirrábicas de ser

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



necesario. Este tratamiento se adaptará a la naturaleza del contacto o herida (ver tabla 2), el estado del animal (ver tabla 3) y al estatus de vacunación antirrábica del paciente.

Primeros auxilios: tratamiento local de la herida

Un tratamiento local de todas las mordeduras y arañazos es muy importante y debe realizarse inmediatamente.

Las recomendaciones de primeros auxilios incluyen un lavado inmediato de la herida durante un tiempo mínimo de 15 minutos con agua abundante y jabón, detergente, povidona yodada o con cualquier otra sustancia que tenga una acción comprobada de destrucción del virus de la rabia. Si no se dispone de jabón o de un agente antiviral, la herida debe lavarse con abundante agua de manera extensiva.

Si es necesario, el tratamiento deberá completarse mediante una profilaxis antitetánica y antibiótica para prevenir la aparición de otras infecciones diferentes a la rabia.

Vacunación

Tabla 2: Guía de la OMS para el tratamiento posterior a la exposición en función de la naturaleza del contacto o gravedad de la herida

SEVERIDAD	NATURALEZA DEL CONTACTO	NATURALEZA DE LA EXPOSICIÓN	TRATAMIENTO RECOMENDADO
I	Contacto o alimentación del animal Lamedura sobre piel intacta.	Ninguna	Ninguno, si puede hacerse una anamnesis.
II	Piel expuesta mordisqueada. Rasguños o excoiaciones menores, sin sangrado.	Media	Administrar la vacuna inmediatamente.
III	Mordedura(s) o rasguño(s) que atraviesen la piel. Lamedura sobre piel erosionada. Contaminación de las mucosas por la saliva (lamedura). Exposición a murciélagos.	Grave	Administrar inmediatamente inmunoglobulinas y la vacuna antirrábicas.

Tabla 3: Guía de las instrucciones a seguir después de una exposición en función del estado del animal

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Circunstancias	Medidas a tomar con respecto		Observaciones
	al animal	al paciente	
Animal no disponible Circunstancias sospechosas o no		Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Realizar siempre el tratamiento ^(b) hasta el final.
Animal muerto Circunstancias sospechosas o no	Remitir el encéfalo a un laboratorio capacitado para su estudio.	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si los análisis son negativos o continuarlo en caso contrario.
Animal vivo Circunstancias no sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Diferir el tratamiento antirrábico.	Adaptar el tratamiento ^(b) en función de los resultados de la vigilancia veterinaria del animal.
Animal vivo Circunstancias sospechosas	Someterlo a vigilancia veterinaria ^(a) .	Llevarlo al centro antirrábico para someterlo a tratamiento.	Interrumpir el tratamiento ^(b) si la vigilancia veterinaria disipa las dudas iniciales o continuarlo en caso contrario.

^(a) En Francia, la vigilancia veterinaria implica 3 certificados establecidos los días D0, D7 y D14 que declaren la ausencia de signos de rabia. Según las recomendaciones de la OMS, la duración mínima de la vigilancia veterinaria de los perros y gatos es de 10 días.

^(b) Se recomienda administrar el tratamiento en función de la gravedad de la herida: ver tabla 2.

La vacunación de post-exposición debe realizarse bajo control médico, solamente en un centro antirrábico y lo antes posible después de la exposición.

Vacunación de sujetos no inmunizados (sujetos que no han recibido vacunación de pre-exposición)

• **Protocolo Essen**

Se administran cinco dosis de VERORAB de 0,5 ml los D0, D3, D7, D14 y D28. o

• **Protocolo Zagreb (plan 2-1-1)**

Administración de cuatro dosis de VERORAB de 0,5 ml: una dosis se administra en el deltoides derecho y una dosis en el deltoides izquierdo el D0 y después una dosis en el deltoides los días 7 y 21 (ver sección « Forma de administración » para información sobre el lugar de administración en niños pequeños).

Independientemente del protocolo utilizado, no debe interrumpirse la vacunación excepto si el estado del animal lo permite (ver tabla 3).

Independientemente del protocolo utilizado, deben administrarse inmunoglobulinas antirrábicas en el día D0 en asociación con la vacuna, en caso de exposición de categoría III (Clasificación OMS, ver tabla 2). La posología de las inmunoglobulinas antirrábicas es la siguiente:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Inmunoglobulinas humanas antirrábicas..... 20 UI/kg de peso corporal,
- Inmunoglobulinas equinas antirrábicas. 40 UI/kg de peso corporal.

Para mayor información, referirse al Resumen de Características de las inmunoglobulinas antirrábicas utilizadas.

De ser posible, se inyectará la vacuna en la zona contralateral a los lugares de administración de las inmunoglobulinas.

En los sujetos inmunodeficientes, ante toda exposición de categoría II (Clasificación OMS, ver tabla 2), se debe igualmente administrar inmunoglobulinas antirrábicas en asociación con la vacuna.

Vacunación de sujetos ya inmunizados (vacunación de pre-exposición completa probada)

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace menos de 5 años (vacuna antirrábica de cultivo celular): se administran dos dosis de refuerzo en los días D0 y D3. La administración de inmunoglobulinas antirrábicas no es necesaria.

Si la vacunación de pre-exposición se realizó hace más de 5 años, si está incompleta o en caso de duda, se considera que el sujeto no tiene un estatus de vacunación seguro y se debe instaurar el tratamiento completo de post-exposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Si el sujeto es inmunodeficiente, se debe igualmente instaurar el tratamiento completo de postexposición (ver « Vacunación de sujetos no inmunizados »).

Población pediátrica

VERORAB puede administrarse a niños y adultos utilizando la misma posología.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Aprobar PGR versión 2.0 del producto VERORAB. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211055854.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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

3.6.3. OPTIVATE ®

Expediente : 19959426
Radicado : 20221103564
Fecha : 2/06/2022
Interesado : Faes Farma Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial de 5 mL contiene 500 IU de Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Para tratamiento y prevención de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con deficiencia congénita (hemofilia a) o adquirida de factor VIII.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los excipientes o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se recomienda la vacunación para hepatitis A y B.

Precauciones y advertencias:

Como cualquier producto proteico para administración intravenosa, las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene trazas de proteínas humanas distintas del factor VIII y FVW. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxias. Si aparecen estos síntomas, se les debe aconsejar que deje de utilizar el producto inmediatamente y contactar a su médico. En caso de shock, los protocolos médicos deben ser aplicados.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se administra medicamentos derivados de sangre humana o plasma, las enfermedades infecciosas debido a la transmisión de agentes infecciosos no se pueden excluir totalmente. Esto también se aplica a los agentes patógenos de naturaleza desconocida.

Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- Selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y análisis de las donaciones individuales y pools de plasma para anticuerpos HBsAg y contra el VIH y el VHC.
- Pruebas de pools de plasma para VHC en material genómico.
- Inactivación / eliminación procedimientos validados utilizando virus modelo, que han sido incluidos en el proceso de producción. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, hepatitis B y virus de la hepatitis C. Estos procedimientos son de valor limitado frente a virus no envueltos como el virus de hepatitis A y el parvovirus B19.

Se recomienda vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben derivados concentrados del plasma de FVIII y FVW.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o aumento en la producción de células rojas (por ejemplo, anemia hemolítica). Existe el riesgo de ocurrencia de eventos trombóticos, particularmente en pacientes con factores de riesgo de laboratorio o conocidos clínicamente. Por lo tanto, los pacientes en riesgo deben ser controlados para detectar signos tempranos de trombosis.

Se debe instituir profilaxis contra la enfermedad tromboembólica venosa, de acuerdo con las recomendaciones actuales.

Cuando se utiliza productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, el médico debe ser consciente que la continuación del tratamiento puede causar un aumento excesivo de FVIII: C. En los pacientes que reciben productos con factor VIII que contienen factor de Von Willebrand, se deben controlar los niveles plasmáticos de FVIII: C para evitar niveles de plasma excesivos de FVIII: C que puedan aumentar el riesgo eventos trombóticos.

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Estos inhibidores son generalmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la exposición al factor VIII Antihemofílico, siendo el riesgo mayor en los primeros 20 días

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de exposición. Los inhibidores raramente se forman después de primeros 100 días. Los pacientes tratados con factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente en el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio.

Los pacientes con VWD, especialmente pacientes del tipo 3 pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor de Von Willebrand. Si la expectativa de actividad de niveles plasmáticos FVW: RCO no es alcanzada, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar un ensayo apropiado para determinar si está presente un inhibidor del factor Von Willebrand. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor de Von Willebrand puede no ser efectiva y se debe considerar otras opciones terapéuticas. Se recomienda que cada vez que se administre a un paciente Dried Factor VIII Fracción, tipo 8Y ® se registre el nombre y número de lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias) se han observado raramente y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia grave (incluido el shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Optivate. Si se producen tales inhibidores, la afección puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Ver precauciones y advertencias para información de seguridad sobre agentes transmisibles.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación es de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Preferred Term Level).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$), no conocidos (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). La tabla enumera las reacciones adversas notificadas a 96 pacientes en

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estudios clínicos. Se puede esperar que aproximadamente el 10% de los pacientes experimenten reacciones adversas en el tratamiento a largo plazo.

Clase de órganos del sistema estándar MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)* Muy común (PUP)*
Trastornos del sistema nervioso	Jaqueca	Común
	Somnolencia	Común
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo (mareos)	Común
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Sarpullido	Común
	Prurito	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Rigidez muscular y articular	Común
Trastornos generales y del sitio de administración	Eritema en el sitio de infusión, erupción cutánea o Dolor	Común
	Edema periférico	Común
	Escalofríos (rigores)	Común
	Fiebre (pirexia)	Común

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa.

PTPs = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado los siguientes efectos indeseables adicionales: estornudos, tos, irritación de garganta, dolor abdominal y malestar general.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de los productos con factor VIII de la coagulación humana con otros medicamentos.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Monitoreo del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, demostrando diferentes vidas medias y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso.

En el caso de las intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un seguimiento preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII plasmático pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos por el ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es de importancia particularmente cuando se cambia el laboratorio y / o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de concentración de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en UI (en relación con un estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

Tratamiento bajo demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en un 2,2% - 2,7% de la actividad normal (2,2 - 2,7 UI /dl). La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) o (UI/dl) x 0,4

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de la I normal o UI/d) en el período correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar para guiar la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado oral.	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado por el dolor o se logre la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma.	30-60	Repita la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales.	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Cirugía		
Cirugía menor Incluida la extracción de dientes.	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI / dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Infusión continua

Antes de la cirugía, se debe realizar un análisis farmacocinético para obtener una estimación del aclaramiento.

La velocidad de perfusión inicial se puede calcular de la siguiente manera:

Aclaramiento x nivel de estado estacionario deseado = velocidad de perfusión (UI/kg/h).

Después de las 24 horas iniciales de perfusión continua, el aclaramiento debe calcularse nuevamente todos los días utilizando la ecuación de estado estacionario con el nivel medido y la velocidad conocida de infusión.

Población Pediátrica

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Niños menores de 6 años

La dosis recomendada es de 17 a 30 UI/kg. Esta se puede administrar hasta 3 veces a la semana para prevenir el sangrado.

Niños mayores de 6 años

Hay datos muy limitados sobre el uso de Optivate en niños de 6 a 11 años. La dosis y la frecuencia recomendadas para niños y adolescentes de 6 a 17 años son las recomendadas para adultos. Se recomienda el monitoreo de los niveles mínimos para los pacientes en profilaxis.

Método de administración

Uso intravenoso.

Optivate debe administrarse a una velocidad no superior a 3 ml por minuto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

3.6.4. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 20087287
Radicado : 20211090104 / 20221105161
Fecha : 3/06/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Antecedente de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas); sin embargo, el uso de VARIVAX® (Refrigerada) no está contraindicado con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma. Las personas que toman medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La vacunación con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede ocasionar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada en individuos con dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo inmunosupresión asociada al SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; en este momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, se sabe que la varicela de tipo silvestre a veces causa daño fetal.

Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres postpúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por varicela después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada).

No se han establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX® (Refrigerada) en niños y adultos jóvenes que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con y sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión

La experiencia post-comercialización sugiere que la transmisión del virus de varicela de la vacuna (Oka/Merck) que resulta en infección por varicela incluyendo enfermedad diseminada, puede ocurrir en raras ocasiones en receptores de la vacuna (que desarrollan o no desarrollan una erupción parecida a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo tanto individuos sanos como individuos de alto riesgo.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben intentar evitar, siempre que sea posible, el contacto estrecho con individuos susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, debe sopesarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- mujeres embarazadas sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- recién nacidos de madres sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

Los receptores de vacunas deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® ya que se ha informado el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

Hay un número insuficiente de casos de varicela avanzada entre los niños, adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de VARIVAX® contra las complicaciones graves de la varicela (por ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% Reacción experimentada	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 a 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 a 2
Varicela como erupción (sitio de inyección) Número mediano de lesiones	8913	3.4% 2	8 a 19
Varicela como erupción (generalizada) Número mediano de lesiones	8913	3.8% 5	5 a 26

Además, los eventos adversos que ocurren a una tasa de $\geq 1\%$ se enumeran en orden decreciente de frecuencia: enfermedad respiratoria superior, tos, irritabilidad / nerviosismo, fatiga, sueño alterado, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, erupción del pañal / contacto sarpullido, dolor de cabeza, dentición, malestar, dolor abdominal, otro sarpullido, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedades respiratorias inferiores, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, sarpullido por calor / sarpullido espinoso, artralgia, eczema / piel seca / dermatitis, estreñimiento, picazón.

La neumonitis se ha notificado raramente (menor 1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

Se han producido convulsiones febriles raramente (menor 0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka / Merck) refrigerada (n=635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka / Merck) (n=323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes. El dolor / sensibilidad / molestia (24.8 a 28.9%) y el eritema (18.4 a 21.0%) fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por aproximadamente el 10% de los sujetos en uno o más grupos de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tratamiento, independientemente de la relación causal con la vacunación) fueron reportados en orden decreciente de la siguiente manera: fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C), equivalente oral (27.0 a 29.2%), infección respiratoria superior (2.9 a 29.7%), otitis media (12.0 a 14.1%), tos (11.0 a 15.1%), rinorrea (8.7 a 10.6%) e irritabilidad (6.5 a 11.9%). Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre. Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M M R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, y de pertussis, adsorbida y vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado de Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B. Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M M R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5 mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente se debe mantener a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. deseche si la vacuna reconstituida no se utiliza en un lapso 30 minutos.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

No congele la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001278 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.1 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104
- Información para prescribir versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., lo cual se especificará en el acto administrativo. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Antecedente de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas); sin embargo, el uso de VARIVAX® (Refrigerada) no está contraindicado con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma. Las personas que toman medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La vacunación con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede ocasionar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada en individuos con dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo inmunosupresión asociada al SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; en este momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, se sabe que la varicela de tipo silvestre a veces causa daño fetal.

Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres postpúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desconoce la duración de la protección contra la infección por varicela después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada).

No se han establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX® (Refrigerada) en niños y adultos jóvenes que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con y sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión

La experiencia post-comercialización sugiere que la transmisión del virus de varicela de la vacuna (Oka/Merck) que resulta en infección por varicela incluyendo enfermedad diseminada, puede ocurrir en raras ocasiones en receptores de la vacuna (que desarrollan o no desarrollan una erupción parecida a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo tanto individuos sanos como individuos de alto riesgo.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben intentar evitar, siempre que sea posible, el contacto estrecho con individuos susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, debe sopesarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos**
- mujeres embarazadas sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa**
- recién nacidos de madres sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.**

Los receptores de vacunas deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® ya que se ha informado el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

Hay un número insuficiente de casos de varicela avanzada entre los niños, adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de VARIVAX® contra las complicaciones graves de la varicela (por ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Reacciones adversas:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Reacción	N	% Reacción experimentada	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 a 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 a 2
Varicela como erupción (sitio de inyección) Número mediano de lesiones	8913	3.4% 2	8 a 19
Varicela como erupción (generalizada) Número mediano de lesiones	8913	3.8% 5	5 a 26

Además, los eventos adversos que ocurren a una tasa de $\geq 1\%$ se enumeran en orden decreciente de frecuencia: enfermedad respiratoria superior, tos, irritabilidad / nerviosismo, fatiga, sueño alterado, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, erupción del pañal / contacto sarpullido, dolor de cabeza, dentición, malestar, dolor abdominal, otro sarpullido, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedades respiratorias inferiores, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, sarpullido por calor / sarpullido espinoso, artralgia, eczema / piel seca / dermatitis, estreñimiento, picazón.

La neumonitis se ha notificado raramente (menor 1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

Se han producido convulsiones febriles raramente (menor 0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka / Merck) refrigerada (n=635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka / Merck) (n=323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes. El dolor / sensibilidad / molestia (24.8 a 28.9%) y el eritema (18.4 a 21.0%) fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por aproximadamente el 10% de los sujetos en uno o más grupos de tratamiento, independientemente de la relación causal con la vacunación) fueron reportados en orden decreciente de la siguiente manera: fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C), equivalente oral (27.0 a 29.2%), infección respiratoria superior (2.9 a 29.7%), otitis media (12.0 a 14.1%), tos (11.0 a 15.1%), rinorrea (8.7 a 10.6%) e irritabilidad (6.5 a 11.9%). Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M M R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, y de pertussis, adsorbida y vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado de Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B. Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M M R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29





La salud
es de todos

Minsalud

[Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente se debe mantener a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. deseche si la vacuna reconstituida no se utiliza en un lapso 30 minutos.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

No congele la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, recomienda aprobar Inserto versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104 e Información para prescribir versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104.

Aprobar PGR versión 3.0 del producto VARIVAX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.5. DARZALEX 20 MG/ML

Expediente : 20101895
Radicado : 20221067101 / 20221108243
Fecha : 7/06/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX™ puede causar RRI graves, incluyendo reacciones anafilácticas. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida y se han reportado resultados fatales.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIs en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX™.

La mayoría de las RRIs ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. RRI fatales no se han reportado en estos estudios.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRIs antes del tratamiento con DARZALEX™. Interrumpir la infusión de DARZALEX™ por las RRIs de cualquier severidad e instituir manejo

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de DARZALEX™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX™. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección *Reacciones adversas*).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™ se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEX™. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX™, suspender el tratamiento con DARZALEX™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEX™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEX™.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEXTM para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEXTM, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas DARZALEXTM tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						



Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*



Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona



Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1



Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida - dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVD) y una mediana de duración del tratamiento de

5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVD frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.



Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacción adversa						
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.



Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis Neumonía **	Muy Común	17	1*
			12	0
			10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Muy Común	25	17*
			22	12
			20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento	Muy Común	21	0
			15	0
			14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en la extremidad Dolor de pecho musculoesquelético	Muy Común	20	2*
			16	0
			15	1*
			10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la	Fatiga Pirexia	Muy Común	37	2*
			17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas a la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq$ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas a la infusión

Reacciones relacionadas a la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4: <1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas a la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd:

28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%;

Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos del sistema nervioso
Síncope (3%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)
Trastornos del sistema inmune
Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

^c Hipogammaglobulinemia, disminución de la inmunoglobulina G en sangre. disminución de las inmunoglobulinas.

Otras poblaciones especiales

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEXTM a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 24. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Interacciones:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas a la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dosificación – Adultos (≥ 18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante. El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™,

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con régimenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.



La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de ^M:

Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEXTM. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEXTM (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEXTM y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEXTM cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEXTM (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEXTM.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEXTM, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso y manipulación y eliminación*.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas a la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's antes del tratamiento con DARZALEXTM.

Para las RRI's de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEXTM y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI's puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEXTM como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



•Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

•Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEXTM de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

•Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEXTM.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión 1 de junio de 2021 llegado mediante radicado 20221067101

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEXTM puede causar RRI graves, incluyendo reacciones anafilácticas. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida y se han reportado resultados fatales.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIs en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEXTM.

La mayoría de las RRIs ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. RRI fatales no se han reportado en estos estudios.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™. Interrumpir la infusión de DARZALEX™ por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), descontinuar permanentemente la administración de DARZALEX™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX™. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección *Reacciones adversas*).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™ se debe tipificar y cribar a los pacientes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta. Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEX™. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX™, suspender el tratamiento con DARZALEX™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEX™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEXTM.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEXTM para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEXTM, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas DARZALEXTM tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	β	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida - dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEXTM para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001 DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.



Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas a la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq$ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas a la infusión

Reacciones relacionadas a la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas a la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd:

28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%;

Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.



Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%)
Trastornos del sistema nervioso
Síncope (3%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)
Trastornos del sistema inmune
Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

^c Hipogammaglobulinemia, disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las inmunoglobulinas.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEXTM a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 24. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común

≥ 1/10

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Común	$\geq 1/100$ a $<1/10$
Poco común	$\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro	$\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro	$<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 24: Reacciones adversas post-comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEXTM sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas a la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™,

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con régimenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):



Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de ^M:

Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEXTM. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEXTM (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEXTM y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEXTM cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEXTM (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEXTM.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEXTM, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección

Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección

Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso y manipulación y eliminación*.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^a	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas a la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's antes del tratamiento con DARZALEX™.

Para las RRI's de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX™ y manejar los síntomas.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEXTM como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

•Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

•Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEXTM de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

•Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEXTM.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto e IPP versión 1 de junio de 2021 allegado mediante radicado 20221067101.

Aprobar PGR versión 9.0 del producto Darzalex. 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 e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.6.6. SYNAGIS 50MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20085777
Radicado : 20211029743 / 20211054881 / 20221114946
Fecha : 13/06/2022

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 50 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio Impact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardiaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Pirexia
	Común	Reacción en el sitio de inyección

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio Impact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003410 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.6.9 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20221114946
- Información para prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211029743

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.9., lo cual se especificará en el acto administrativo. La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 50 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados.

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar palivizumab.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Al igual que con cualquier inyección intramuscular, palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio IMPact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardíaca congénita (Estudios Impact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio IMPact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = $\text{Peso paciente (Kg)} \times 15\text{mg/Kg} \div 100\text{mg/mL de Palivizumab}$. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 18.5.0.0.N30

Aprobar la versión 1 del plan de gestión de riesgos del producto SYNAGIS.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20221114946 y la Información para prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211029743

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

3.6.7. IRUXOL 1.2

Expediente : 54895
Radicado : 20201148766/20211209193/20211293888/20221104965/20221116600
Fecha : 14/06/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:
Cada g contiene 1,2 U de Colagenasa

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Desbridamiento enzimático de heridas necrosadas, incluyendo úlceras en piernas y úlceras por decúbito.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con quemaduras mayores.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de la lesión a gangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes inmunosuprimidos debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o infecciones bacterianas.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

Reacciones adversas:

El ungüento de colagenasa fue generalmente bien tolerado durante los estudios clínicos realizados en 775 pacientes, con la administración del producto solo con el ingrediente activo.

En el caso de observarse efectos colaterales severos, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios atribuidos casualmente a la colagenasa durante los estudios clínicos.

La siguiente tabla describe los eventos adversos reportados con el ungüento de colagenasa, durante los estudios clínicos.

Dentro de cada clase de sistema orgánico las reacciones se clasificaron bajo la columna de "frecuencia" usando la convención siguiente: común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1000$, $<1/100$).

Interacciones:

No debe usarse la colagenasa en presencia de antisépticos, metales pesados, detergentes, hexaclorofeno, jabones o soluciones ácidas debido a que se inhibe la actividad de la colagenasa. No deben aplicarse localmente con la colagenasa la tirotricina, la gramicidina ni las tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Debe aplicarse una capa aproximada de 2 mm del ungüento al apósito o directamente al área a ser tratada, ligeramente humedecida, una vez al día. Debe asegurarse el contacto directo del producto con la superficie de la herida.

Ocasionalmente puede requerirse una aplicación de dos veces diarias.

Es innecesario aplicar una cantidad demasiado grande del producto sobre la lesión. Con esto el proceso de limpieza no mejora.

En general, será suficiente cambiar el apósito una vez al día.

Puede obtenerse posiblemente un aumento de la actividad mediante la aplicación del ungüento dos veces por día.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta: Con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766
- Información para prescribir versión 2 allegado mediante radicado No. 20201148766

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada g contiene 1,2 U de Colagenasa

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Desbridamiento enzimático de heridas necrosadas, incluyendo úlceras en piernas y úlceras por decúbito.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Contraindicado en pacientes con quemaduras mayores.

Precauciones y advertencias:

Debe evitarse el contacto con los ojos y con la mucosa. En los pacientes diabéticos las gangrenas secas se deben humedecer por precaución, con el fin de evitar la conversión de

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

la lesión a grangrena húmeda.

Si no se observa mejoría en la lesión después de 14 días, debe discontinuarse el tratamiento con la colagenasa.

La colagenasa se debe utilizar con precaución en pacientes inmunosuprimidos debido al mayor riesgo de sepsis y bacteremia / o infecciones bacterianas.

La colagenasa es optimamente eficaz a un pH de 6 a 8.

Reacciones adversas:

El ungüento de colagenasa fue generalmente bien tolerado durante los estudios clínicos realizados en 775 pacientes, con la administración del producto solo con el ingrediente activo.

En el caso de observarse efectos colaterales severos, debe considerarse la discontinuación del tratamiento. No hubo eventos adversos serios atribuidos casualmente a la colagenasa durante los estudios clínicos.

La siguiente tabla describe los eventos adversos reportados con el ungüento de colagenasa, durante los estudios clínicos.

Dentro de cada clase de sistema orgánico las reacciones se clasificaron bajo la columna de “frecuencia” usando la convención siguiente: común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1000$, $<1/100$).

Interacciones:

No debe usarse la colagenasa en presencia de antisépticos, metales pesados, detergentes, hexaclorofeno, jabones o soluciones ácidas debido a que se inhibe la actividad de la colagenasa. No deben aplicarse localmente con la colagenasa la tirotricina, la gramicidina ni las tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Debe aplicarse una capa aproximada de 2 mm del ungüento al apósito o directamente al área a ser tratada, ligeramente humedecida, una vez al día. Debe asegurarse el contacto directo del producto con la superficie de la herida.

Ocasionalmente puede requerirse una aplicación de dos veces diarias.

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Es innecesario aplicar una cantidad demasiado grande del producto sobre la lesión. Con esto el proceso de limpieza no mejora.

En general, será suficiente cambiar el apósito una vez al día.

Puede obtenerse posiblemente un aumento de la actividad mediante la aplicación del ungüento dos veces por día.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.12.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir debe incluir dentro de sus contraindicaciones hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Aprobar PGR versión 1 del producto IRUXOL. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

Siendo las 16:00 del día 7 de febrero de 2023, se da por terminada la sesión. Se firma por los que en ella intervinieron:

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos(E)
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29