

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 05 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 2, 3 Y 4 DE ABRIL DE 2024
DECRETO 334 DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Ligia Lorena Rodríguez Muñoz

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 04 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 PRISTIQ® 50 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA PRISTIQ® 100 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20001974 / 20001976
Radicado : 20211140411 / 20211140423
Fecha : 19/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina 75.87 equivalente a desvenlafaxina 50 mg

Cada tableta de liberación prolongada contiene succinato de desvenlafaxina 151.77 mg equivalente a desvenlafaxina 100 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Expediente: 20001974

Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Expediente: 20001976

Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM).

Contraindicaciones:

Expediente: 20001974

Nuevas contraindicaciones: hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, al clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado administrar succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo que ocurra síndrome serotoninérgico.

Expediente: 20001976

Nuevas contraindicaciones: hipersensibilidad al succinato de desvenlafaxina, al clorhidrato de venlafaxina o a cualquiera de los excipientes del medicamento. La desvenlafaxina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina. El succinato de desvenlafaxina no se debe utilizar en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), o dentro de los 14 días luego de la suspensión del tratamiento con un IMAO. Con base en la vida media del succinato de desvenlafaxina, antes de comenzar con un IMAO se debe esperar al menos 7 días después de la suspensión del succinato de desvenlafaxina. Está también contraindicado administrar

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

succinato de desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo que ocurra síndrome serotoninérgico.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir basada en CDS versión 23.0 de Julio 10 de 2019_v2, allegada mediante radicado No. 20211140411 / 20211140423

Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento y suicidalidad.

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociada con la terapia con venlafaxina (el fármaco precursor de PRISTIQ) rara vez se ha informado. Se debe considerar la posibilidad de estos eventos adversos en pacientes tratados con PRISTIQ que se presentan con disnea progresiva, tos o molestias en el pecho. Dichos pacientes deben someterse a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la interrupción de PRISTIQ.

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que se puede utilizar en el tratamiento de la depresión. Todos los pacientes tratados con desvenlafaxina se deben monitorear apropiadamente y observar de cerca para determinar la presencia de exacerbación clínica y suicidalidad. Los pacientes, sus familias y las personas a cargo de su cuidado deben estar alerta con relación a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en la conducta, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente cuando se inicia la terapia o durante cambios en la dosis o el régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio se debe considerar, especialmente en pacientes deprimidos y se debe suministrar la menor cantidad de medicamento, consistente con el manejo apropiado del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio y otros trastornos psiquiátricos son un riesgo conocido de la depresión, estos trastornos por sí mismos son importantes predictores de suicidio. El análisis combinado de estudios de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostró que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades de 18 a 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo en adultos mayores de 24 años de edad no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de 65 años de edad y mayores existió reducción en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo.

Efectos de la Descontinuación

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante la comercialización de los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se han presentado reportes post-comercialización de efectos adversos ocurridos después de la suspensión de estos medicamentos, en particular cuando la discontinuación se realizó de forma abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias similares a sensaciones de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, deterioro visual e hipertensión. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados, ha habido informes de síntomas graves debido a la interrupción y a veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Además, se han observado suicidios/ pensamientos suicidas y agresión en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de desvenlafaxina, incluso durante la interrupción del tratamiento.

Se debe monitorear a los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar reanudar la dosis prescrita previamente. En algunos pacientes, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Noradrenalina (ISRN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/ISRN.

Manía/hipomanía.

En estudios clínicos, se reportó manía en 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina.

También se ha reportado la activación de manía/hipomanía en una pequeña porción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con antecedente o historia familiar de manía o hipomanía.

Síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con desvenlafaxina se puede desarrollar síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) que pone en peligro la vida, particularmente con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, ISRN, anfetaminas y triptanos) con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (es decir, los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión sanguínea inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómito y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más grave, puede recrear el SMN,

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de dosis. No se recomienda la utilización concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como, por ejemplo, suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho.

Se ha reportado midriasis asociada con desvenlafaxina; por ello, se deben monitorear los pacientes con aumento de la presión intraocular o que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado).

Coadministración de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina.

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, que es un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión mayor, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no se deben utilizar concomitantemente con productos que contienen clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contienen succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión sanguínea.

En estudios clínicos se ha observado aumento en la presión sanguínea en algunos pacientes, en especial con las dosis más altas. Antes del tratamiento con desvenlafaxina se debe controlar la hipertensión preexistente. A los pacientes que reciban desvenlafaxina se les debe controlar de forma regular la presión sanguínea. Durante el tratamiento con desvenlafaxina se han reportado casos de elevación de la presión sanguínea que requirieron tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión sanguínea pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan aumento sostenido de la presión sanguínea durante el tratamiento con desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá tener precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan verse comprometidas por el aumento de la presión sanguínea.

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares.

Se aconseja tener precaución durante la administración de desvenlafaxina en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se ha observado aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca.

No se ha evaluado sistemáticamente la desvenlafaxina en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto para enfermedad cerebrovascular, se excluyeron de los estudios clínicos.

Lípidos séricos.

En estudios clínicos se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol sérico total en ayunas, el colesterol LDL (Lipoproteína de Baja Densidad) y los triglicéridos. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Convulsiones.

En estudios clínicos de desvenlafaxina se reportaron casos de convulsiones. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo. Los pacientes con historia de convulsiones se excluyeron de los estudios clínicos.

La desvenlafaxina se debe prescribir con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

Sangrado anormal.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), incluida desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. La utilización concomitante de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con IRSN e ISRS han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con la utilización concomitante de desvenlafaxina y AINEs, ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que afectan la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia.

Con la utilización de IRSN (incluido el succinato de desvenlafaxina) e ISRS se han descrito casos de hiponatremia y/o el Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH), usualmente en pacientes con disminución drástica del volumen o deshidratados, incluyendo pacientes ancianos y pacientes que toman diuréticos.

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

- **Nuevas precauciones y advertencias**
- **Dosificación**
- **Información para prescribir basada en CDS versión 23.0 de Julio 10 de 2019_v2, allegada mediante radicado No. 20211140411 / 20211140423**

Nuevas precauciones y advertencias:

Embarazo, lactancia, niños menores de 18 años, hipertensión resistente o no controlada. Debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Exacerbación clínica de los síntomas depresivos, cambios inusuales de comportamiento y suicidalidad.

La enfermedad pulmonar intersticial y la neumonía eosinofílica asociada con la terapia con venlafaxina (el fármaco precursor de PRISTIQ) rara vez se ha informado. Se debe considerar la posibilidad de estos eventos adversos en pacientes tratados con PRISTIQ que se presentan con disnea progresiva, tos o molestias en el pecho. Dichos pacientes

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deben someterse a una evaluación médica inmediata y se debe considerar la interrupción de PRISTIQ.

El succinato de desvenlafaxina es un IRSN, una clase de medicamento que se puede utilizar en el tratamiento de la depresión. Todos los pacientes tratados con desvenlafaxina se deben monitorear apropiadamente y observar de cerca para determinar la presencia de exacerbación clínica y suicidalidad. Los pacientes, sus familias y las personas a cargo de su cuidado deben estar alerta con relación a la aparición de ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (intranquilidad psicomotora), hipomanía, manía, otros cambios inusuales en la conducta, empeoramiento de la depresión e ideación suicida, especialmente cuando se inicia la terapia o durante cambios en la dosis o el régimen de dosificación. El riesgo de intento de suicidio se debe considerar, especialmente en pacientes deprimidos y se debe suministrar la menor cantidad de medicamento, consistente con el manejo apropiado del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

El suicidio y otros trastornos psiquiátricos son un riesgo conocido de la depresión, estos trastornos por sí mismos son importantes predictores de suicidio. El análisis combinado de estudios de corto plazo controlados con placebo de medicamentos antidepresivos (ISRS y otros) mostró que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidalidad en niños, adolescentes y adultos jóvenes (edades de 18 a 24 años) con depresión mayor y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo en adultos mayores de 24 años de edad no muestran un aumento en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo; en adultos de 65 años de edad y mayores existió reducción en el riesgo de suicidalidad con antidepresivos comparado con el grupo placebo.

Efectos de la Descontinuación

Durante la comercialización de los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRN) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se han presentado reportes post-comercialización de efectos adversos ocurridos después de la suspensión de estos medicamentos, en particular cuando la descontinuación se realizó de forma abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, trastornos sensoriales (por ejemplo, parestesias similares a sensaciones de descargas eléctricas), ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, convulsiones, deterioro visual e hipertensión. Si bien estos eventos generalmente son autolimitados, ha habido informes de síntomas graves debido a la interrupción y a veces estos efectos pueden ser prolongados y severos. Además, se han observado suicidios/ pensamientos suicidas y agresión en pacientes durante los cambios en el régimen de dosificación de desvenlafaxina, incluso durante la interrupción del tratamiento.

Se debe monitorear a los pacientes cuando se interrumpe el tratamiento con desvenlafaxina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible. Si se presentan síntomas intolerables después de una disminución de la dosis o al suspender el tratamiento, se puede considerar

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reanudar la dosis prescrita previamente. En algunos pacientes, puede ser necesaria la interrupción del tratamiento durante períodos de meses o más.

Disfunción sexual.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de la Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Manía/hipomanía.

En estudios clínicos, se reportó manía en 0,03% de los pacientes tratados con desvenlafaxina.

También se ha reportado la activación de manía/hipomanía en una pequeña porción de pacientes con trastorno afectivo mayor que fueron tratados con otros antidepresivos. Como ocurre con todos los antidepresivos, la desvenlafaxina se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con antecedente o historia familiar de manía o hipomanía.

Síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM).

Como ocurre con otros agentes serotoninérgicos, con el tratamiento con desvenlafaxina se puede desarrollar síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM) que pone en peligro la vida, particularmente con la utilización concomitante de otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSN, anfetaminas y triptanos) con medicamentos que deterioran el metabolismo de la serotonina (es decir, los IMAO, incluidos los IMAO reversibles como el linezolid y el azul de metileno por vía intravenosa), o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN y CONTRAINDICACIONES). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (por ejemplo: agitación, alucinaciones y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo: taquicardia, presión sanguínea inestable e hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo: hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo: náuseas, vómito y diarrea). El síndrome serotoninérgico, en su forma más grave, puede recrear el SMN, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios en el estado mental.

Si se justifica clínicamente el tratamiento con desvenlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico, se aconseja observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y durante los aumentos de dosis. No se recomienda la utilización concomitante de desvenlafaxina con precursores de la serotonina (como, por ejemplo, suplementos de triptófano).

Glaucoma de ángulo estrecho.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha reportado midriasis asociada con desvenlafaxina; por ello, se deben monitorear los pacientes con aumento de la presión intraocular o que se encuentran en riesgo de glaucoma de ángulo estrecho agudo (glaucoma de ángulo cerrado).

Coadministración de medicamentos que contienen venlafaxina y/o desvenlafaxina.

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, que es un medicamento utilizado para el tratamiento de la depresión mayor, la ansiedad generalizada, la ansiedad social y trastornos de pánico. Los productos que contienen succinato de desvenlafaxina no se deben utilizar concomitantemente con productos que contienen clorhidrato de venlafaxina u otros productos que contienen succinato de desvenlafaxina.

Efectos sobre la presión sanguínea.

En estudios clínicos se ha observado aumento en la presión sanguínea en algunos pacientes, en especial con las dosis más altas. Antes del tratamiento con desvenlafaxina se debe controlar la hipertensión preexistente. A los pacientes que reciban desvenlafaxina se les debe controlar de forma regular la presión sanguínea. Durante el tratamiento con desvenlafaxina se han reportado casos de elevación de la presión sanguínea que requirieron tratamiento inmediato. Los aumentos sostenidos de la presión sanguínea pueden tener consecuencias adversas. Para los pacientes que experimentan aumento sostenido de la presión sanguínea durante el tratamiento con desvenlafaxina, se deberá considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se deberá tener precaución en pacientes con condiciones subyacentes que puedan verse comprometidas por el aumento de la presión sanguínea.

Trastornos cardiovasculares/cerebrovasculares.

Se aconseja tener precaución durante la administración de desvenlafaxina en pacientes con trastornos cardiovasculares, cerebrovasculares o del metabolismo de lípidos. En estudios clínicos con desvenlafaxina se ha observado aumento en la presión sanguínea y en la frecuencia cardíaca. No se ha evaluado sistemáticamente la desvenlafaxina en pacientes con historia reciente de infarto de miocardio, enfermedad cardíaca inestable, hipertensión no controlada o enfermedad cerebrovascular. Los pacientes con estos diagnósticos, excepto para enfermedad cerebrovascular, se excluyeron de los estudios clínicos.

Lípidos séricos.

En estudios clínicos se observaron elevaciones relacionadas con la dosis en el colesterol sérico total en ayunas, el colesterol LDL (Lipoproteína de Baja Densidad) y los triglicéridos. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos durante el tratamiento con desvenlafaxina.

Convulsiones.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos de desvenlafaxina se reportaron casos de convulsiones. La desvenlafaxina no se ha evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo. Los pacientes con historia de convulsiones se excluyeron de los estudios clínicos.

La desvenlafaxina se debe prescribir con precaución en pacientes con trastorno convulsivo.

Sangrado anormal.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN), incluida desvenlafaxina, pueden aumentar el riesgo de eventos de sangrado. La utilización concomitante de ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los eventos de sangrado relacionados con IRSN e ISRS han variado desde equimosis, hematoma, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente mortales. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sangrado asociado con la utilización concomitante de desvenlafaxina y AINEs, ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que afectan la coagulación o el sangrado.

Hiponatremia.

Con la utilización de IRSN (incluido el succinato de desvenlafaxina) e ISRS se han descrito casos de hiponatremia y/o el Síndrome de Secreción Inapropiada de la Hormona Antidiurética (SIADH), usualmente en pacientes con disminución drástica del volumen o deshidratados, incluyendo pacientes ancianos y pacientes que toman diuréticos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se ha establecido la seguridad de la desvenlafaxina en el embarazo en humanos. Los estudios han demostrado que desvenlafaxina atraviesa la placenta humana. La desvenlafaxina solamente se debe administrar en mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Si la desvenlafaxina se utiliza hasta, o poco antes del nacimiento, se deben tener en cuenta los efectos de la discontinuación en el recién nacido.

Se han reportado complicaciones, incluyendo la necesidad de soporte respiratorio, alimentación por tubo u hospitalización prolongada, en neonatos expuestos a los IRSN o los ISRS a finales del tercer trimestre de gestación. Estas complicaciones pueden aparecer inmediatamente después del parto.

Los datos de la Cohorte de Embarazo de Quebec informaron que, luego de la exposición a IRSNs (incluido desvenlafaxina) durante la segunda mitad del embarazo, se identificó hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) en el 0,2% de todos los recién nacidos; no se pudo establecer la importancia estadística en el incremento del riesgo de HPPRN como respuesta a la exposición durante el segundo/tercer trimestre.

En un estudio de observación, prospectivo, la mediana (rango intercuartil [IQR]) de la edad gestacional fue superior en infantes nacidos de madres del grupo control que aquellos

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nacidos de madres tratadas con antidepresivos (40 [de 39 a 40 semanas] frente a 39 [de 38 a 40 semanas]; $p < 0.05$). Los neonatos que nacieron de madres en el grupo de control presentaron, además, una longitud mediana mayor (IQR) al momento de nacer (51 [de 49 a 51.6] cm frente a 49 [de 47 a 51] cm; $p < 0.05$) en comparación con los lactantes nacidos de madres en el grupo de casos. Los lactantes presentaron, además, anomalías de comportamiento leves, clasificadas como funcionamiento menos óptimo respecto a la adaptación y grupos motores y autonómicos (utilizando la Escala de Evaluación Conductual del Neonato de Brazelton [BNBAS]); sin embargo, estos eventos fueron autolimitantes y se resolvieron usualmente de 1 a 2 semanas.

En otro estudio, 6 de los 7 recién nacidos con exposición en el útero a venlafaxina casi a término tuvieron una puntuación de Apgar aceptable al nacer; sin embargo, se observó una mejoría en los puntajes de Apgar a los 5 minutos en los 7 recién nacidos. No se registró ningún caso de retraso en el crecimiento intrauterino. Los eventos adversos observados en 5 neonatos al momento de nacer incluyeron dificultad respiratoria, taquipnea, irritabilidad, temblores, succión excesiva, rigidez, hipertonia, vómitos, hiperreflexia, movimiento descoordinado de las extremidades, reactividad disminuida al inicio, agitación, falta de sueño y heces líquidas/abundantes. En 4 de los 5 recién nacidos, los eventos se resolvieron de manera espontánea, sin la necesidad de algún tratamiento farmacológico, mientras que un recién nacido requirió reanimación y presión positiva continua en las vías respiratorias (C-PAP) por 48 horas. A pesar de que la dificultad respiratoria se atribuyó a la concentración plasmática de venlafaxina o desvenlafaxina en el momento del nacimiento, la ocurrencia de los otros eventos adversos tiene correlación con los niveles en disminución de venlafaxina, señalando que estos eventos podrían indicar potencialmente síntomas de abstinencia en el recién nacido luego de la disminución de los niveles de venlafaxina después de la exposición a niveles del medicamento significativamente mayores en el útero.

Un estudio prospectivo longitudinal de 201 mujeres con antecedentes de depresión mayor, quienes fueron eutímicas en el comienzo del embarazo, mostró que las mujeres que discontinuaron el medicamento antidepresivo durante el embarazo eran más susceptibles a mostrar una recaída de la depresión mayor, comparadas con mujeres que continuaron con su tratamiento antidepresivo.

La exposición a IRSN desde la mitad hasta las etapas finales del embarazo puede incrementar el riesgo de preeclampsia, y la exposición a IRSN cercana al parto puede incrementar el riesgo de hemorragia posparto.

La desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina) se excreta en la leche humana. No ocurrieron eventos adversos en las madres en período de lactancia o en los lactantes, sin embargo, el efecto en los lactantes no se ha establecido. Se debe administrar desvenlafaxina a mujeres en etapa de lactancia solamente si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Efectos Sobre la Habilidad de Conducir y Usar Máquinas.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor.

Los resultados de un estudio clínico que evaluó los efectos de la desvenlafaxina sobre el desempeño conductual de individuos sanos no revelaron deterioro clínicamente

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

significativo en el desempeño de las conductas psicomotoras, cognitivas o complejas. Sin embargo, como ocurre con todos los medicamentos activos en el SNC, la desvenlafaxina puede deteriorar el juicio, el pensamiento, o destrezas motoras, los pacientes deben ser advertidos acerca de la operación de maquinarias peligrosas, incluyendo automóviles, hasta que se encuentren razonablemente seguros de que la terapia de desvenlafaxina no afecta su habilidad para realizar dichas actividades.

Dosificación:

La dosis recomendada de desvenlafaxina es 50 mg una vez al día, con o sin alimentos. En estudios clínicos, dosis de 50 a 400 mg/día demostraron efectividad, aunque no se demostraron beneficios adicionales con dosis mayores de 50 mg/día. Si de acuerdo con el criterio clínico, se considera indicado el aumento de la dosis para un paciente en particular, dicho aumento se debe hacer gradualmente y con intervalos de al menos 7 días. La dosis máxima no debe exceder 200 mg/día.

Utilización en pacientes con deterioro renal.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl a las 24 horas < 30 mL/min) o con enfermedad renal terminal (ERET, por sus siglas en inglés) es 50 mg día por medio.

Debido a la variabilidad individual de la depuración en estos pacientes, puede ser apropiada la individualización de la dosis. No se deben suministrar dosis complementarias a los pacientes después de someterse a diálisis.

Utilización en pacientes con deterioro hepático.

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático.

Uso pediátrico.

Dos estudios controlados con placebo, realizados con 587 pacientes pediátricos de 7 a 17 años de edad con TDM, no demostraron eficacia.

Uso en pacientes de edad avanzada.

No se requiere ajuste de la dosis solamente con base en la edad; sin embargo, cuando se está determinando la dosis se debe considerar la posible reducción en la depuración renal de la desvenlafaxina.

No se puede descartar mayor sensibilidad a la desvenlafaxina en algunos pacientes ancianos.

Descontinuación de la desvenlafaxina.

Se han reportado síntomas asociados con la suspensión de desvenlafaxina y de otros IRSN e ISRS. Cuando se suspende el tratamiento, se deben monitorear los pacientes con relación a estos síntomas. Se recomienda una reducción gradual en la dosis en lugar de una suspensión abrupta. Si se presentan síntomas intolerables luego de la disminución de la dosis o de la suspensión del tratamiento, se podría considerar reanudar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero a un ritmo más gradual. En algunos pacientes, se puede necesitar de la suspensión durante meses o incluso periodos más largos.

Cambio de los pacientes desde otros antidepresivos a desvenlafaxina.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han reportado síntomas de discontinuación cuando se cambian los pacientes desde otros antidepresivos, incluyendo el cambio desde venlafaxina a desvenlafaxina. Para minimizar los síntomas por discontinuación, podría ser necesario disminuir progresivamente el antidepresivo inicial.

Uso de desvenlafaxina con IMAO reversibles como linezolid o azul de metileno. No empiece a administrar desvenlafaxina a pacientes bajo tratamiento con un IMAO reversible como linezolid o a los que se haya administrado azul de metileno por vía intravenosa, ya que esto aumentaría el riesgo de síndrome serotoninérgico. Para un paciente que requiera tratamiento más urgente para un trastorno psiquiátrico, deben considerarse intervenciones no farmacológicas incluidas la hospitalización.

En algunos casos es posible que un paciente que ya esté bajo terapia con desvenlafaxina requiera un tratamiento urgente con linezolid o azul de metileno por vía intravenosa. Si no se dispone de alternativas aceptables para el linezolid o el tratamiento intravenoso con azul de metileno y se considera que las posibles ventajas del linezolid o el azul de metileno superan los riesgos de presentar síndrome serotoninérgico para un paciente en particular, debe interrumpirse con prontitud la desvenlafaxina, y se puede administrar linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

Es necesario examinar periódicamente al paciente para comprobar que no presenta síntomas del síndrome serotoninérgico, durante dos semanas, o hasta transcurridas 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa, lo que ocurra primero. La terapia con desvenlafaxina puede reanudarse 24 horas después de aplicada la última dosis de linezolid o azul de metileno por vía intravenosa.

3.1.9.2 VONAU FLASH® 8 MG TABLETA DE DESINTEGRACION ORAL

Expediente : 20146534
Radicado : 20231329874
Fecha : 13/12/2023
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada tableta de desintegración oral contiene ondansetron clorhidrato dihidratado equivalente a ondansetron 8,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de las náuseas y vomito asociados a quimioterapia, radioterapia, post-operatorio en niños y adultos.

Alternativa para la prevención y tratamiento de las náuseas y vomito asociados a procesos infecciosos (gastroenterocolitis aguda de etiología viral y bacteriana) en niños y adultos.

Contraindicaciones:

El producto no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula y en niños menores de 6 meses.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto V.2, allegado mediante radicado No. 20231329874

Nueva dosificación:

Dosis: Se recomienda que Ondansetrón tableta de desintegración oral sea retirada del empaque con las manos secas y de inmediato puesta en la punta de la lengua para que pueda desintegrarse en segundos, tragando saliva, sin necesidad de tomar con líquidos.

Prevención de náusea y vómitos en general:

Uso en adultos: 16 mg de ondansetrón (2 tabletas de 8 mg)

Uso Pediátrico: Para los pacientes mayores de 10 años se recomienda utilizar la dosis de 4 a 8 mg de ondansetrón (1 a 2 tabletas de 4 mg).

Para niños de 2 a 10 años: los pacientes con peso superior a 30 kg: se recomienda utilizar la dosis de 4 mg de ondansetrón (1 tableta de 4 mg)

Tabla de dosis:

Dosis	Peso	Edad
8 mg	15 -30 kg	2 – 10 años 1 tableta

La prevención de las náuseas y vómitos en el postoperatorio:

Use la misma dosis recomendada en todas las edades.

Tómelo 1 hora antes de la inducción de anestesia.

La prevención de las náusea y vómitos asociados a la quimioterapia:

El potencial emetogénico del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia usados. La vía de administración y la dosis de Vonau Flash® deben ser flexibles dentro del rango terapéutico y seleccionadas como se muestra a continuación o a criterio del médico.

- Quimioterapia altamente emetogénica:

Uso en adultos: dosis única de 24 mg de ondansetrón (3 tabletas de 8 mg), se toma 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia diaria

- Quimioterapia moderadamente emetogénica:

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón (1 tableta de 8 mg), 2 veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena con una dosis posterior de 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 8 mg de ondansetrón, 2 veces al día (cada 12 horas), durante 1 a 2 días posteriores al término de la quimioterapia.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso pediátrico: Para los niños de 10 años o más, se recomienda la misma dosis recomendada para adultos. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis.

Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la quimioterapia.

Prevención de las náuseas y vómito asociado a radioterapia, ya sea en irradiación del cuerpo completo, fracción de dosis alta única o fracciones diarias en el abdomen:

Uso pediátrico: Para niños con 2 a 10 años de edad, se recomienda dosis de 4 mg de ondansetrón (1 tableta de 4 mg), 3 veces al día. La primera dosis debe ser administrada 1 a 2 horas antes del inicio de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia.

Para pacientes con 10 años o más, se recomienda la misma dosis propuesta para adultos.

Uso adulto: 8 mg de ondansetrón 3 veces al día.

Para irradiación total del cuerpo: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de cada fracción de radioterapia aplicados en cada día.

Para la irradiación abdominal en dosis diarias fraccionadas: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, todos los días de aplicación de radioterapia

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, se recomienda la misma dosis para la población en general.

Pacientes con insuficiencia hepática: la depuración de ondansetrón se reduce significativamente y el volumen aparente de distribución es aumentado, lo que resulta en aumento de la vida media plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos casos, la dosis diaria total no debe exceder de 8 mg.

Pacientes ancianos: Se recomienda la misma dosis para los adultos.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Síntomas: Ceguera súbita (amaurosis) de 2 a 3 minutos de duración, constipación severa, hipotensión y debilidad, episodio vasovagal con bloqueo cardíaco transitorio de segundo grado. Dichos eventos han sido tratados en su totalidad.

Tratamiento: No existe un antídoto específico para la sobredosis de ondansetrón. Se deberán monitorear a los pacientes con un apoyo terapéutico apropiado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Vonau Flash® 4mg: No fraccionar con fines de dosificación.

Producto de uso delicado que debe ser administrado con precaución y exclusivamente por el médico tratante o bajo su estricta supervisión.

Generales: El uso de ondansetrón en paciente sometidos a cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede ocultar la distensión gástrica o íleon. Este medicamento contiene manitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fenilcetonúricos: las tabletas de desintegración oral contienen una pequeña cantidad de fenilalanina, un compuesto del aspartamo, por lo tanto, deben ser administradas con precaución en estos pacientes. Fenilcetonúricos: contiene fenilalanina.

Este medicamento sólo se debe administrar por la vía recomendada para evitar riesgos innecesarios.

Embarazo - Categoría B (FDA). Aunque no se observaron efectos teratogénicos en estudios con animales de laboratorio, ondansetrón no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si el beneficio es mayor que cualquier riesgo probable para el feto.

Lactancia - Las pruebas han demostrado que ondansetrón se excreta en la leche de ratas que amamantan, por esta razón, se recomienda precaución en el uso de ondansetrón en mujeres que lactan.

Pediatría – Trabajos recientes han demostrado su uso en niños a partir de la edad de 6 meses

Geriatría (personas de edad avanzada) - No es necesario ajustar las dosis para pacientes de edad avanzada, aunque se observó una reducción en la depuración y un aumento en la vida media de eliminación en pacientes mayores de 75 años de edad. En estudios clínicos de pacientes con cáncer, la seguridad y la eficacia se demostró incluso en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal/hepática - En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la depuración se redujo a la mitad y la vida media se aumenta con relación a individuos normales.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, la depuración se redujo dos o tres veces y el volumen de distribución aparente se incrementa, con el consiguiente aumento de la vida media a 20 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda superar la dosis diaria de 8 mg. Debido a una pequeña contribución (5%) de la depuración renal en la depuración total, no se considera que la insuficiencia renal influya significativa en la depuración total de ondansetrón. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

Nuevas reacciones adversas:

Se han notificado casos de isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica.

En los pacientes sometidos a quimioterapia alta o moderadamente emetógena, los síntomas de cefalea, fatiga y estreñimiento fueron más frecuentes en relación con el placebo, estos síntomas no han mostrado ser dosis dependientes. El aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas se demostró en 1 a 2% de los pacientes que recibieron ondansetrón asociada a la ciclofosfamida, aunque tales incrementos han sido transitorios y sin relación con la dosis o la duración de la terapia.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se observó la presencia de exantema cutáneo en el 1% de los pacientes que han recibido ondansetrón mientras que la quimioterapia estaba en curso. Se han reportado raramente casos de anafilaxia, broncoespasmo, taquicardia, angina, hipopotasemia, alteraciones electrocardiográficas, oclusiones vasculares y convulsiones, sin demostrar (a excepción de la anafilaxia y el broncoespasmo) relación con ondansetrón. En los pacientes con náuseas y vómito sometidos a radioterapia, los efectos reportados posiblemente relacionados con el uso de ondansetrón fueron similares a los presentados por los pacientes sometidos a quimioterapia.

El uso de ondansetrón en pacientes en el postoperatorio ha demostrado un aumento en la frecuencia de cefalea (9% de los casos en comparación con el 5% con placebo). Los casos raros y aislados, no relacionados con investigaciones clínicas, fueron relacionados a la administración inyectable de la droga, entre los que se citan: rushing, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipopnea, edema de glotis y estridor). Además, fueron reportados casos de laringo-espasmos, paros cardiorrespiratorios y shock durante la administración inyectable de la medicación.

Isquemia miocárdica: los signos incluyen dolor repentino en el pecho u opresión en el pecho.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9.3 VONAU FLASH® 4 MG TABLETA DE DESINTEGRACION ORAL

Expediente : 20082646
Radicado : 20231329894
Fecha : 13/12/2023
Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada tableta orodispersable contiene ondansetrón clorhidrato dihidratado equivalente a ondansetrón 4,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta orodispersable

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de las náuseas y vómito asociados a quimioterapia, radioterapia, postoperatorio en niños y adultos.

Alternativa para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómito asociados a procesos infecciosos (gastroenterocolitis aguda de etiología viral y bacteriana) en niños y adultos.

Contraindicaciones:

El producto no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a los compuestos de la fórmula y en niños menores de 6 meses.

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

- Modificación de dosificación / posología

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto V.2, allegado mediante radicado No. 20231329894

Nueva dosificación:

Dosis: Se recomienda que Ondansetrón tableta de desintegración oral sea retirada del empaque con las manos secas y de inmediato puesta en la punta de la lengua para que pueda desintegrarse en segundos, tragando saliva, sin necesidad de tomar con líquidos.

Prevención de náusea y vómitos en general:

Uso en adultos: 16 mg de ondansetrón (2 tabletas de 8 mg)

Uso Pediátrico: Para los pacientes mayores de 10 años se recomienda utilizar la dosis de 4 a 8 mg de ondansetrón (1 a 2 tabletas de 4 mg).

Para niños de 2 a 10 años: los pacientes con peso superior a 30 kg: se recomienda utilizar la dosis de 4 mg de ondansetrón (1 tableta de 4 mg)

Tabla de dosis:

Dosis	Peso	Edad
8 mg	15 -30 kg	2 – 10 años 1 tableta

La prevención de las náuseas y vómitos en el postoperatorio:

Use la misma dosis recomendada en todas las edades.

Tómelo 1 hora antes de la inducción de anestesia.

La prevención de las náusea y vómitos asociados a la quimioterapia:

El potencial emetogénico del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia usados. La vía de administración y la dosis de Vonau Flash® deben ser flexibles dentro del rango terapéutico y seleccionadas como se muestra a continuación o a criterio del médico.

- Quimioterapia altamente emetogénica:

Uso en adultos: dosis única de 24 mg de ondansetrón (3 tabletas de 8 mg), se toma 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia diaria

- Quimioterapia moderadamente emetogénica:

Uso en adultos: 8 mg de ondansetrón (1 tableta de 8 mg), 2 veces al día. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia emetógena con una dosis posterior de 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 8 mg de ondansetrón, 2 veces al día (cada 12 horas), durante 1 a 2 días posteriores al término de la quimioterapia.

Uso pediátrico: Para los niños de 10 años o más, se recomienda la misma dosis recomendada para adultos. La primera dosis debe tomarse 30 minutos antes de comenzar la terapia emética, con dosis posteriores 4 y 8 horas después de la primera dosis.

Para niños de 2 a 10 años de edad, se recomienda una dosis de 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la quimioterapia.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prevención de las náuseas y vómito asociado a radioterapia, ya sea en irradiación del cuerpo completo, fracción de dosis alta única o fracciones diarias en el abdomen:

Uso pediátrico: Para niños con 2 a 10 años de edad, se recomienda dosis de 4 mg de ondansetrón (1 tableta de 4 mg), 3 veces al día. La primera dosis debe ser administrada 1 a 2 horas antes del inicio de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis. Se recomienda administrar 4 mg de ondansetrón, cada 8 horas durante 1 a 2 días después de terminada la radioterapia.

Para pacientes con 10 años o más, se recomienda la misma dosis propuesta para adultos.

Uso adulto: 8 mg de ondansetrón 3 veces al día.

Para irradiación total del cuerpo: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de cada fracción de radioterapia aplicados en cada día.

Para la irradiación abdominal en dosis diarias fraccionadas: 8 mg de ondansetrón, 1 a 2 horas antes de la radioterapia, con dosis posteriores cada 8 horas después de la primera dosis, todos los días de aplicación de radioterapia

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis, se recomienda la misma dosis para la población en general.

Pacientes con insuficiencia hepática: la depuración de ondansetrón se reduce significativamente y el volumen aparente de distribución es aumentado, lo que resulta en aumento de la vida media plasmática en pacientes con insuficiencia hepática grave. En estos casos, la dosis diaria total no debe exceder de 8 mg.

Pacientes ancianos: Se recomienda la misma dosis para los adultos.

Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:

Síntomas: Ceguera súbita (amaurosis) de 2 a 3 minutos de duración, constipación severa, hipotensión y debilidad, episodio vasovagal con bloqueo cardíaco transitorio de segundo grado. Dichos eventos han sido tratados en su totalidad.

Tratamiento: No existe un antídoto específico para la sobredosis de ondansetrón. Se deberán monitorear a los pacientes con un apoyo terapéutico apropiado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Vonau Flash® 4 mg: No fraccionar con fines de dosificación.

Producto de uso delicado que debe ser administrado con precaución y exclusivamente por el médico tratante o bajo su estricta supervisión.

Generales: El uso de ondansetrón en paciente sometidos a cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede ocultar la distensión gástrica o íleon. Este medicamento contiene manitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Fenilcetonúricos: las tabletas de desintegración oral contienen una pequeña cantidad de fenilalanina, un compuesto del aspartamo, por lo tanto, deben ser administradas con precaución en estos pacientes. Fenilcetonúricos: contiene fenilalanina.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También es importante recalcar que este medicamento tiene colorantes que con el tiempo pueden causar reacciones alérgicas.

Este medicamento sólo se debe administrar por la vía recomendada para evitar riesgos innecesarios.

Embarazo - Categoría B (FDA). Aunque no se observaron efectos teratogénicos en estudios con animales de laboratorio, ondansetrón no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si el beneficio es mayor que cualquier riesgo probable para el feto.

Lactancia - Las pruebas han demostrado que ondansetrón se excreta en la leche de ratas que amamantan, por esta razón, se recomienda precaución en el uso de ondansetrón en mujeres que lactan.

Pediatría – Trabajos recientes han demostrado su uso en niños a partir de la edad de 6 meses

Geriatría (personas de edad avanzada) - No es necesario ajustar las dosis para pacientes de edad avanzada, aunque se observó una reducción en la depuración y un aumento en la vida media de eliminación en pacientes mayores de 75 años de edad. En estudios clínicos de pacientes con cáncer, la seguridad y la eficacia se demostró incluso en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal/hepática - En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la depuración se redujo a la mitad y la vida media se aumenta con relación a individuos normales.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, la depuración se redujo dos o tres veces y el volumen de distribución aparente se incrementa, con el consiguiente aumento de la vida media a 20 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda superar la dosis diaria de 8 mg. Debido a una pequeña contribución (5%) de la depuración renal en la depuración total, no se considera que la insuficiencia renal influya significativa en la depuración total de ondansetrón. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes

Nuevas reacciones adversas:

Se han notificado casos de isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica.

En los pacientes sometidos a quimioterapia alta o moderadamente emetógena, los síntomas de cefalea, fatiga y estreñimiento fueron más frecuentes en relación con el placebo, estos síntomas no han mostrado ser dosis dependientes. El aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de las enzimas hepáticas se demostró en 1 a 2% de los pacientes que recibieron ondansetrón asociada a la ciclofosfamida, aunque tales incrementos han sido transitorios y sin relación con la dosis o la duración de la terapia.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se observó la presencia de exantema cutáneo en el 1% de los pacientes que han recibido ondansetrón mientras que la quimioterapia estaba en curso. Se han reportado raramente casos de anafilaxia, broncoespasmo, taquicardia, angina, hipopotasemia, alteraciones electrocardiográficas, oclusiones vasculares y convulsiones, sin demostrar (a excepción de la anafilaxia y el broncoespasmo) relación con ondansetrón. En los pacientes con náuseas y vómito sometidos a radioterapia, los efectos reportados posiblemente relacionados con el uso de ondansetrón fueron similares a los presentados por los pacientes sometidos a quimioterapia.

El uso de ondansetrón en pacientes en el postoperatorio ha demostrado un aumento en la frecuencia de cefalea (9% de los casos en comparación con el 5% con placebo). Los casos raros y aislados, no relacionados con investigaciones clínicas, fueron relacionados a la administración inyectable de la droga, entre los que se citan: rushing, reacciones de hipersensibilidad (anafilaxis, angioedema, broncoespasmo, hipotensión, hipopnea, edema de glotis y estridor). Además, fueron reportados casos de laringo-espasmos, paros cardiorrespiratorios y shock durante la administración inyectable de la medicación.

Isquemia miocárdica: los signos incluyen dolor repentino en el pecho u opresión en el pecho.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.9.4 GADOVIST® 1.0 MMOL/ML SOLUCIÓN PARA INYECTABLE

Expediente : 20021045
Radicado : 20231344060
Fecha : 29/12/2023
Interesado : BAYER A.G.

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene gadobutrol 604,720 mg equivalente a gadobutrol 1,0 mmol

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Este producto es únicamente para uso diagnóstico.

El gadovist® está indicado en adultos y niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos a término completo para imagenología por resonancia magnética (IRM) de contraste mejorado de cuerpo completo incluyendo:

- IRM de contraste mejorado craneal y espinal
- IRM de realce de contraste de la cabeza y región del cuello
- IRM de realce de contraste de la cavidad torácica
- IRM de realce de contraste de la mama

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- IRM de realce de contraste del abdomen (por ejemplo, páncreas, hígado y bazo)
- IRM de realce de contraste de la pelvis (por ejemplo, próstata, vejiga y útero)
- IRM de realce de contraste del espacio retroperitoneal (por ejemplo, riñón)
- IRM de realce de contraste de las extremidades y del sistema musculoesquelético
- Realce de contraste en angiografía por resonancia magnética (CE-MRA)
- IRM de contraste mejorado cardíaca que incluye la evaluación de la perfusión del miocardio bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad ("mejoramiento tardío")

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 23, allegado mediante radicado No. 20231344060
- Información para prescribir Versión 23, allegado mediante radicado No. 20231344060

Nueva dosificación:

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa únicamente.

Para instrucciones adicionales ver la sección "Instrucciones de uso/manejo".

La dosis requerida se administra como inyección en bolo.

Para los estudios de perfusión cerebral se recomienda el uso de un inyector.

La RM realizada con contraste puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo para la exploración). Se observa una intensificación óptima de la señal durante el primer paso arterial para la ARM realizada con contraste y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para otras indicaciones (el tiempo depende del tipo de lesión/tejido).

Las secuencias de imagen ponderadas en T1 son especialmente adecuadas para las exploraciones con contraste.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben seguir las normas habituales de seguridad para exploraciones de resonancia magnética, por ejemplo, la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos.

Pauta posológica

Adultos:

Se recomienda una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

Puede administrarse, como máximo, una cantidad total de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para el sistema nervioso central (SNC) y ARM contrastada. Puede administrarse, como mínimo, una dosis de 0.075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para la imagenología del SNC

- IRM de Cuerpo Completo (excepto ARM)

En general, la administración de 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder la pregunta clínica.

- Recomendación posológica adicional para la RM craneal y espinal

Si persiste una fuerte sospecha clínica de una lesión, a pesar de una RM normal, realizada con contraste, o cuando una información más exacta sobre el número, el tamaño o la extensión de las lesiones pudiera afectar el manejo o al tratamiento del paciente, otra inyección de 0,1 mL de Gadovist por kg de peso corporal hasta 0,2 mL de Gadovist por kg de peso corporal en los 30 minutos siguientes a la primera inyección puede aumentar el rendimiento diagnóstico de la exploración.

Para la exclusión de metástasis o tumores recurrentes, la inyección de 0,3 mL de Gadovist por kg de peso corporal proporciona con frecuencia una mayor confianza diagnóstica. Esto se aplica a lesiones con deficiente vascularización y/o con espacio extracelular pequeño o cuando se utilizan secuencias de imágenes ponderadas en T1 relativamente menos intensas.

Para estudios de perfusión cerebral se recomienda el uso de un inyector: 0,1 – 0,3 mL de Gadovist por kg de peso corporal (3-5 mL/seg).

- ARM realizada con contraste

Obtención de imágenes de un campo de visión:

7.5 ml para peso corporal inferior a 75 kg

10 ml para peso corporal de 75 kg o superior (correspondientes a 0.1-0.15 mmol por kg de peso corporal)

Obtención de imágenes de más de un campo de visión:

15 ml para peso corporal inferior a 75 kg

20 ml para peso corporal de 75 kg o superior (correspondientes a 0.2-0.3 mmol por kg de peso corporal)

Poblaciones especiales de pacientes

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes pediátricos

Para niños de todas las edades, incluyendo a los recién nacidos a término completo, la dosis recomendada es 0,1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 mL de gadobutrol por kg de peso corporal) para todas las indicaciones.

Pacientes geriátricos

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes adultos mayores (65 años y mayores) y los pacientes más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Gadobutrol es eliminado exclusivamente de forma inalterada por los riñones, por tanto, no se considera necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación del gadobutrol es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Estados marcados de excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de eventos adversos o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste.

Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gadovist

Como con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras reacciones idiosincráticas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de

- una reacción previa a medios de contraste
- historial de asma bronquial
- historial de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración. Por tanto, se recomienda la observación del paciente posterior al procedimiento.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado raramente reacciones retardadas (horas después hasta varios días).

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con betaagonistas.

Alteración de la función renal

Hasta ahora no se ha observado insuficiencia renal.

Antes de administrar Gadovist se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Dado que Gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días

Gadovist puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente, aproximadamente el 98 % del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Gadovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Gadovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Gadovist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, Gadovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Trastornos convulsivos

Como con otros medios de contraste que contienen quelatos de gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Ninguno conocido.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las trazas de medios de contraste a base de gadolinio pueden atravesar la barrera placentaria y provocar la exposición fetal.

Se desconocen los riesgos potenciales de un desenlace anormal en el embarazo, dado que no se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados con Gadovist en mujeres embarazadas.

Un estudio de cohortes retrospectivo que comparó a mujeres embarazadas que se sometieron a una IRM con GBCA frente a aquellas que no lo hicieron reportó una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el grupo que recibió una IRM con GBCA. Sin embargo, no se observó un aumento del riesgo de anomalías congénitas. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con IRM sin medios de contraste y la falta de información sobre la indicación materna de IRM.

Estas limitaciones se abordaron más a fondo en otro estudio de cohortes retrospectivo que no halló un mayor riesgo de muerte fetal o neonatal, ni de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), al comparar los embarazos expuestos a IRM con GBCA y a IRM sin contraste.

Los estudios de cohortes y los informes de casos sobre la exposición a los GBCA durante el embarazo no han reportado una asociación clara entre los GBCA y las anomalías congénitas, la muerte fetal y neonatal, o la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Los estudios en animales a dosis clínicamente relevantes no han mostrado toxicidad para la reproducción después de la administración repetida.

Gadovist solo debe utilizarse durante el embarazo después de realizar un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio.

Lactancia

No se sabe si el gadobutrol se excreta en la leche humana.

Hay pruebas de datos no clínicos de que gadobutrol es excretado en la leche materna en muy pequeñas cantidades (menos del 0,1% de la dosis administrada por vía intravenosa) y la absorción desde el tracto gastrointestinal es escasa (aproximadamente el 5% de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina).

A las dosis clínicas, no se esperan efectos en el lactante y Gadovist puede utilizarse durante la lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del Gadovist se basa en datos a partir de más de 6300 pacientes en estudios clínicos y de estudios de vigilancia postcomercialización.

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente observadas (≥ 0.5 %) en pacientes que reciben Gadovist son cefalea, náusea y mareos.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas al fármaco más graves en pacientes que reciben Gadovist son paro cardíaco, síndrome de dificultad respiratoria aguda / edema pulmonar y reacciones anafilactoides intensas.

Se han observado raramente reacciones alergoides u otras reacciones idiosincráticas retardadas (horas después hasta varios días).

La mayoría los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas del medicamento observadas con Gadovist se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la Clase de Órganos y Sistemas. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente: frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Las reacciones adversas al fármaco identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como “desconocida”.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con Gadovist

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad/reacción anafilactoide* # (por ejemplo choque anafilactoide [§] , colapso circulatorio [§] , paro respiratorio [§] , broncoespasmo [§] , cianosis [§] , inflamación orofaríngea [§] , edema laríngeo [§] , hipotensión, aumento de la presión arterial [§] , dolor torácico [§] , urticaria, edema facial, angioedema [§] , conjuntivitis [§] , edema palpebral, rubor, hiperhidrosis [§] , tos [§] , estornudos [§] , sensación de quemazón [§] , palidez [§])		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia Parestesia	Pérdida de la consciencia* Convulsión Parosmia	
Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitaciones	Paro cardíaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)* Edema pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito	Boca seca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Prurito (incluyendo prurito generalizado) Erupción cutánea (incluyendo		Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN)

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
		erupción generalizada, macular, papular, pruriginosa)		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Reacción en el sitio de la inyección ^o Sensación de calor	Malestar general Sensación de frío	

* Existen reportes de desenlaces potencialmente mortales y/o mortales para esta RA

Ninguno de los síntomas individuales de RA enumerados bajo hipersensibilidad/reacción anafilactoide identificados en ensayos clínicos alcanzaron una frecuencia mayor de rara (excepto la urticaria)

§ Hipersensibilidad/reacciones anafilactoides identificadas únicamente durante la vigilancia postcomercialización (frecuencia desconocida)

^o Las reacciones en el sitio de la inyección (varios tipos) comprenden los términos siguientes: Extravasación en el sitio de la inyección, quemazón en el sitio de la inyección, frío en el sitio de la inyección, calor en el sitio de la inyección, eritema o erupción en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023011239 del 26 de octubre de 2023 donde se solicitaba ajustar las indicaciones a las ya aprobadas en el registro sanitario y continuar con la modificación al registro sanitario en el sentido de modificar dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e información para prescribir (IPP) versión 23 del 10 de octubre de 2023, allegados mediante radicado No. 20231344060, para el medicamento Gadovist® 1.0 mmol/ml solución para inyectable, principio activo gadobutrol.

Debido a que el interesado ajustó las indicaciones del inserto y de la IPP a las aprobadas en el registro sanitario: *“Este producto es únicamente para uso diagnóstico. El gadovist® está indicado en adultos y niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos a término completo para imagenología por resonancia magnética (IRM) de contraste mejorado de cuerpo completo incluyendo: •IRM de contraste mejorado craneal y espinal, •IRM de realce de contraste de la cabeza y región del cuello, •IRM de realce de contraste de la cavidad torácica, •IRM de realce de contraste de la mama, •IRM de realce de contraste del abdomen (por ejemplo, páncreas, hígado y bazo), •IRM de realce de contraste de la pelvis (por ejemplo, próstata, vejiga y útero), •IRM de realce de contraste del espacio retroperitoneal (por ejemplo, riñón), •IRM de realce de contraste de las extremidades y del sistema musculoesquelético, •Realce de contraste en angiografía por resonancia magnética (CE-MRA), •IRM de contraste mejorado cardíaca que incluye la evaluación de la perfusión del miocardio bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad (“mejoramiento tardío”)”, la Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e información para prescribir (IPP) versión 23 del 10 de octubre de 2023 como la solicita el interesado.*

- **Modificación de dosificación / posología**

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 23, allegado mediante radicado No. 20231344060**
- **Información para prescribir Versión 23, allegado mediante radicado No. 20231344060**

Nueva dosificación:

Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa únicamente.

Para instrucciones adicionales ver la sección “Instrucciones de uso/manejo”.

La dosis requerida se administra como inyección en bolo.

Para los estudios de perfusión cerebral se recomienda el uso de un inyector.

La RM realizada con contraste puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo para la exploración). Se observa una intensificación óptima de la señal durante el primer paso arterial para la ARM realizada con contraste y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para otras indicaciones (el tiempo depende del tipo de lesión/tejido).

Las secuencias de imagen ponderadas en T1 son especialmente adecuadas para las exploraciones con contraste.

Se deben seguir las normas habituales de seguridad para exploraciones de resonancia magnética, por ejemplo, la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos.

Pauta posológica

Adultos:

Se recomienda una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

Puede administrarse, como máximo, una cantidad total de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para el sistema nervioso central (SNC) y ARM contrastada. Puede administrarse, como mínimo, una dosis de 0.075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para la imagenología del SNC

• IRM de Cuerpo Completo (excepto ARM)

En general, la administración de 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder la pregunta clínica.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Recomendación posológica adicional para la RM craneal y espinal**

Si persiste una fuerte sospecha clínica de una lesión, a pesar de una RM normal, realizada con contraste, o cuando una información más exacta sobre el número, el tamaño o la extensión de las lesiones pudiera afectar el manejo o al tratamiento del paciente, otra inyección de 0,1 mL de Gadovist por kg de peso corporal hasta 0,2 mL de Gadovist por kg de peso corporal en los 30 minutos siguientes a la primera inyección puede aumentar el rendimiento diagnóstico de la exploración.

Para la exclusión de metástasis o tumores recurrentes, la inyección de 0,3 mL de Gadovist por kg de peso corporal proporciona con frecuencia una mayor confianza diagnóstica. Esto se aplica a lesiones con deficiente vascularización y/o con espacio extracelular pequeño o cuando se utilizan secuencias de imágenes ponderadas en T1 relativamente menos intensas.

Para estudios de perfusión cerebral se recomienda el uso de un inyector: 0,1 – 0,3 mL de Gadovist por kg de peso corporal (3-5 mL/seg).

- **ARM realizada con contraste**

Obtención de imágenes de un campo de visión:

7.5 ml para peso corporal inferior a 75 kg

10 ml para peso corporal de 75 kg o superior (correspondientes a 0.1-0.15 mmol por kg de peso corporal)

Obtención de imágenes de más de un campo de visión:

15 ml para peso corporal inferior a 75 kg

20 ml para peso corporal de 75 kg o superior (correspondientes a 0.2-0.3 mmol por kg de peso corporal)

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

Para niños de todas las edades, incluyendo a los recién nacidos a término completo, la dosis recomendada es 0,1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 mL de gadobutrol por kg de peso corporal) para todas las indicaciones.

Pacientes geriátricos

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes adultos mayores (65 años y mayores) y los pacientes más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes. No es necesario realizar ningún ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Gadobutrol es eliminado exclusivamente de forma inalterada por los riñones, por tanto, no se considera necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La eliminación del gadobutrol es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Estados marcados de excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de eventos adversos o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste.

Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gadovist

Como con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras reacciones idiosincráticas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de

- una reacción previa a medios de contraste
- historial de asma bronquial
- historial de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración. Por tanto, se recomienda la observación del paciente posterior al procedimiento.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas (horas después hasta varios días).

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con betaagonistas.

Alteración de la función renal

Hasta ahora no se ha observado insuficiencia renal.

Antes de administrar Gadovist se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que Gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días

Gadovist puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente, aproximadamente el 98 % del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Gadovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Gadovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Gadovist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, Gadovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

Trastornos convulsivos

Como con otros medios de contraste que contienen quelatos de gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Ninguno conocido.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Las trazas de medios de contraste a base de gadolinio pueden atravesar la barrera placentaria y provocar la exposición fetal.

Se desconocen los riesgos potenciales de un desenlace anormal en el embarazo, dado que no se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados con Gadovist en mujeres embarazadas.

Un estudio de cohortes retrospectivo que comparó a mujeres embarazadas que se sometieron a una IRM con GBCA frente a aquellas que no lo hicieron reportó una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el grupo que recibió una IRM con GBCA. Sin embargo, no se observó un aumento del riesgo de anomalías congénitas. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con IRM sin medios de contraste y la falta de información sobre la indicación materna de IRM.

Estas limitaciones se abordaron más a fondo en otro estudio de cohortes retrospectivo que no halló un mayor riesgo de muerte fetal o neonatal, ni de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), al comparar los embarazos expuestos a IRM con GBCA y a IRM sin contraste.

Los estudios de cohortes y los informes de casos sobre la exposición a los GBCA durante el embarazo no han reportado una asociación clara entre los GBCA y las anomalías congénitas, la muerte fetal y neonatal, o la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Los estudios en animales a dosis clínicamente relevantes no han mostrado toxicidad para la reproducción después de la administración repetida.

Gadovist solo debe utilizarse durante el embarazo después de realizar un cuidadoso análisis de riesgo-beneficio.

Lactancia

No se sabe si el gadobutrol se excreta en la leche humana.

Hay pruebas de datos no clínicos de que gadobutrol es excretado en la leche materna en muy pequeñas cantidades (menos del 0,1% de la dosis administrada por vía intravenosa) y la absorción desde el tracto gastrointestinal es escasa (aproximadamente el 5% de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina).

A las dosis clínicas, no se esperan efectos en el lactante y Gadovist puede utilizarse durante la lactancia.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del Gadovist se basa en datos a partir de más de 6300 pacientes en estudios clínicos y de estudios de vigilancia postcomercialización.

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente observadas ($\geq 0.5\%$) en pacientes que reciben Gadovist son cefalea, náusea y mareos.

Las reacciones adversas al fármaco más graves en pacientes que reciben Gadovist son paro cardíaco, síndrome de dificultad respiratoria aguda / edema pulmonar y reacciones anafilactoides intensas.

Se han observado raramente reacciones alérgicas u otras reacciones idiosincráticas retardadas (horas después hasta varios días).

La mayoría los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas del medicamento observadas con Gadovist se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la Clase de Órganos y Sistemas. El término MedDRA

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente: frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Las reacciones adversas al fármaco identificadas solo durante la vigilancia postcomercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como “desconocida”.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con Gadovist

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad/reacción anafilactoide* # (por ejemplo choque anafilactoide [§] , colapso circulatorio [§] , paro respiratorio [§] , broncoespasmo [§] , cianosis [§] , inflamación orofaríngea [§] , edema laríngeo [§] , hipotensión, aumento de la presión arterial [§] , dolor torácico [§] , urticaria, edema facial, angioedema [§] , conjuntivitis [§] , edema palpebral, rubor, hiperhidrosis [§] , tos [§] , estornudos [§] , sensación de quemazón [§] , palidez [§])		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia Parestesia	Pérdida de la consciencia* Convulsión Parosmia	
Trastornos cardíacos			Taquicardia Palpitaciones	Paro cardíaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)* Edema pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito	Boca seca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Prurito (incluyendo prurito generalizado) Erupción cutánea (incluyendo		Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN)

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
		erupción generalizada, macular, papular, pruriginosa)		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Reacción en el sitio de la inyección ⁰ Sensación de calor	Malestar general Sensación de frío	

* Existen reportes de desenlaces potencialmente mortales y/o mortales para esta RA

Ninguno de los síntomas individuales de RA enumerados bajo hipersensibilidad/reacción anafilactoide identificados en ensayos clínicos alcanzaron una frecuencia mayor de rara (excepto la urticaria)

§ Hipersensibilidad/reacciones anafilactoides identificadas únicamente durante la vigilancia postcomercialización (frecuencia desconocida)

⁰ Las reacciones en el sitio de la inyección (varios tipos) comprenden los términos siguientes: Extravasación en el sitio de la inyección, quemazón en el sitio de la inyección, frío en el sitio de la inyección, calor en el sitio de la inyección, eritema o erupción en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección.

3.1.9.5 KYPROLIS®

Expediente : 20087826
Radicado : 20231344063
Fecha : 29/12/2023
Interesado : AMGEN INC.

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene carfilzomib 60 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona, lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones:

Kyprolis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a carfilzomib o sus derivados o a cualquier excipiente de la formulación. Kyprolis está contraindicado en mujeres lactantes.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 10 de septiembre de 2023, allegado mediante radicado No. 20231344063
- Información para prescribir versión 10 de septiembre de 2023, allegada mediante radicado No. 20231344063

Nueva dosificación:

Precauciones de administración

Hidratación

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores.

Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Control de los electrolitos

Durante el tratamiento con KYPROLIS, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones y medicamentos concomitantes

En monoterapia, premedicar con la dosis recomendada de dexametasona o con la dosis recomendada de dexametasona administrada como parte de la terapia en combinación. Administrar dexametasona por vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Proporcionar trombopprofilaxis en el caso de pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con otras terapias.

Considerar la profilaxis antiviral para reducir el riesgo de reactivación del herpes zóster.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cálculo de la Dosis

Para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de 2,2 m² o menos, calcule la dosis de KYPROLIS con el ASC real. No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso del 20% o menos.

Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis de KYPROLIS basada en el ASC de 2,2 m².

Dosis recomendada

KYPROLIS en Monoterapia

Infusión de 10 minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, como se muestra en la Tabla 1. Desde el Ciclo 13, administrar KYPROLIS los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Premedicar con dexametasona 4 mg por vía oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1 y, después, según sea necesario, para minimizar las reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 y de ahí en adelante. Continuar con KYPROLIS hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa en una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el Ciclo 12, como se muestra en la Tabla 2. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Desde el Ciclo 13, administrar KYPROLIS los Días 1, 2, 15, 16 hasta el Ciclo 18. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. Continuar con lenalidomida y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable. Consulte la información de prescripción de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 2: KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21										-

	Ciclos 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21										-

	Ciclos 13 en adelante*										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21										-

* KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

KYPROLIS en combinación con dexametasona

Régimen dos veces por semana 20/56 mg/m² mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 3. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera,

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la Información de Prescripción de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 3: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Régimen una vez por semana 20/70 mg/m² mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 4. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la información de prescripción de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 4: KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona o daratumumab subcutáneo y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 5. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS y entre 1 y 3 horas antes de daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo. Consulte la información de prescripción de daratumumab intravenoso, de daratumumab subcutáneo y de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 5: KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
Ciclos 3-6												
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
O con daratumumab subcutáneo												
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
Ciclo 7 y en adelante												
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O con daratumumab subcutáneo												
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona o daratumumab subcutáneo y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS y entre 1 y 3 horas antes de daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo. Consulte la información de prescripción de daratumumab intravenoso, de daratumumab subcutáneo y de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 6: KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 7. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 8. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab intravenoso, daratumumab subcutáneo y dexametasona, respectivamente.

Tabla 7: Modificaciones de dosis por reacciones adversas^a

Toxicidad hematológica <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.11) y Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
RAN $< 0,5 \times 10^9/L$	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Neutropenia febril RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ y temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $\geq 38,0^\circ C$ durante 2 horas	- Suspender la dosis - Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
Toxicidad hematológica <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.11) y Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
Plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Acción recomendada
- Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o - Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis	- Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) - Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a - Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico - Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo KYPROLIS, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas <i>[ver Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas	- Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal - Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 8 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 8: Reducciones del nivel de dosis por reacciones adversas

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona O KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona; O KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, O monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 × LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 × LSN y cualquier AST), reducir la dosis de KYPROLIS en 25%.

Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (p. ej., falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8% y la de arritmias fue 8% (la mayoría de las cuales fueron fibrilación auricular y taquicardia sinusal).

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspende KYPROLIS en caso de reacciones adversas cardíacas Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, monitorizar a todos los pacientes para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes más jóvenes. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas, por lo que deben ser sometidos a una evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. La insuficiencia renal (incluido la falla renal) ha ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Administrar líquidos por vía oral e intravenosa antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Además, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos fueron mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en menos del 1%. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4%. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En ASPIRE, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 31% en el brazo con DKd versus el 28% en el brazo con Kd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Optimizar la presión sanguínea antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En ASPIRE, con trombopprofilaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kd versus 2% en el brazo Vd. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%.

Proporcionar trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccionar el régimen de trombopprofilaxis basado en los riesgos subyacentes del paciente.

Para los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o anticoncepción hormonal asociada con riesgo de trombosis, considerar los anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento cuando KYPROLIS se administre en combinación.

Reacciones relacionadas con la infusión

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre,

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Trombocitopenia

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Puede presentarse hemorragia. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar incremento en los niveles de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU), en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos fueron mortales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede ser mortal, con KYPROLIS. Además de KYPROLIS, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresora anterior o concurrente que puede causar inmunosupresión.

Considere la existencia de LMP en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de LMP, interrumpa KYPROLIS e inicie la evaluación de LMP, incluida una consulta neurológica.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En CLARION, un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 6 meses después de la última dosis.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 3 meses después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones Relacionadas con la Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La población de seguridad agrupada descrita en Advertencias y Precauciones refleja la exposición a KYPROLIS en 1.789 pacientes, administrado en combinación con otros medicamentos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron KYPROLIS en

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

KYPROLIS en los pacientes que recibieron monoterapia

La seguridad de KYPROLIS 20/27 mg/m² como una infusión de 10 minutos se evaluó en ensayos clínicos de 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de edad fue 64 años (rango de 32-87), y aproximadamente el 57% era de sexo masculino. Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1-35).

Ocurrieron muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde la última dosis de KYPROLIS en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia. Estas reacciones adversas se relacionaron con trastornos cardíacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otras reacciones adversas en 8 pacientes (1%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 50% de los pacientes en los estudios combinados con KYPROLIS en monoterapia (N = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal agudo (5%), evolución de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), insuficiencia cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%).

En FOCUS, un ensayo aleatorizado en el que se comparó KYPROLIS en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes tratados con KYPROLIS, en comparación con el brazo de control en el subgrupo de 48 pacientes ≥ 75 años. La causa más común de interrupción atribuida a una reacción adversa fue falla renal agudo (2%).

Las reacciones adversas que ocurren con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 10.

Reacciones adversas	20/27 mg/m ² mediante infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3-5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Dolor de cabeza	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Creatinina en sangre elevada	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Apetito disminuido	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) se evaluó en ASPIRE. La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos en el brazo con KRd y 14 ciclos en el brazo con Rd. Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo con KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes, comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más frecuentes de muertes que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), problemas cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 65% de los pacientes en el brazo con KRd y en el 57% de los pacientes en el brazo con Rd. Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas en el brazo con KRd, en comparación con el brazo con Rd, fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 33% en el brazo con KRd versus el 30% en el brazo con Rd. Las reacciones adversas que conllevaron a la interrupción de KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y las reacciones más comunes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La

Acta No. 05 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca fue del 7% en el brazo con KRd versus el 4% en el brazo con Rd.

En la Tabla 11, se resumen las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Tabla 11: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) que ocurrieron en los Ciclos 1-12 en los pacientes que recibieron KRd (régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo con KRd (N = 392) n (%)		Brazo con Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección vírica de la vías respiratorias altas	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo con KRd (N = 392) n (%)		Brazo con Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, Tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa en miembro, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo con KRd, hubo 274 pacientes (70%) que recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No hubo reacciones adversas clínicamente relevantes nuevas que aparecieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en la localización de una infusión, síndrome de disfunción multiorgánica, dolor
- Infecciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, neumonía bronquial, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección vírica
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal agudo, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas de Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

En la Tabla 12, se describen las pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 12: Pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 ($\geq 10\%$) en los Ciclos 1-12 en los pacientes que recibieron KRd (régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Prueba de laboratorio anormal	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Recuento de linfocitos disminuido	182 (46)	119 (31)
Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	152 (39)	141 (36)
Fósforo disminuido	122 (31)	106 (27)
Recuento de plaquetas disminuido	101 (26)	59 (15)
Recuento de leucocitos disminuido	97 (25)	71 (18)
Hemoglobina disminuida	58 (15)	68 (18)
Glucosa aumentada	53 (14)	30 (8)
Potasio disminuido	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

KYPROLIS en combinación con dexametasona

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos ensayos abiertos y aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con dexametasona (Kd) se evaluó en ENDEAVOR [ver Estudios Clínicos (12.3)]. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde el último tratamiento del estudio ocurrieron en 32/463 (7%) pacientes en el brazo con Kd y en 21/456 (5%) pacientes en el brazo con Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron problemas cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), evolución de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), problemas pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), problemas renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otras reacciones adversas 9 (2%) versus 2 (< 1%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes en el brazo con Kd y en el 40% de los pacientes en el brazo con Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa seria reportada con mayor frecuencia (8% versus 9%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 29% en el brazo con Kd versus el 26% en el brazo con Vd. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo con Kd (n = 8, 2%) y la neuropatía periférica en el brazo con Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo con Kd versus 3% en el brazo con Vd.

Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa del 10% o mayor en el brazo con Kd se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) que ocurrieron en los meses 1-6 en los pacientes que recibieron Kd (régimen 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacciones adversas	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona

^a Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver Estudios Clínicos (14.2).

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el brazo con Kd fue del 7% (IC 95%: 5; 9) versus el 35% (IC 95%: 31; 39) en el brazo con Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en la localización de una infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a fármaco
- Infecciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, neumonía bronquial, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección vírica
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido, deshidratación, hipercalcemia, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal agudo, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

En la Tabla 14, se describen las pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo con Kd.

Tabla 14: Pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 ($\geq 10\%$) en los meses 1-6 en los pacientes que recibieron Kd (régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Prueba de laboratorio anormal	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Recuento de linfocitos disminuido	249 (54)	180 (40)
Ácido úrico aumentado	244 (53)	198 (43)
Hemoglobina disminuida	79 (17)	68 (15)
Recuento de plaquetas disminuido	85 (18)	77 (17)
Fósforo disminuido	74 (16)	61 (13)

Prueba de laboratorio anormal	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Aclaramiento renal de creatinina disminuido*	65 (14)	49 (11)
Potasio aumentado	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

* Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W.

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo con Kd 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo con Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde el último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo con Kd 20/70 mg/m² y en 18/235

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(8%) pacientes en el brazo con Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), shock séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes del brazo con Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes del brazo con Kd 20/27 mg/m². En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa seria reportada con mayor frecuencia (8% versus 7%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo con Kd 20/70 mg/m² versus el 12% en el brazo con Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca fue del 3,8% en el brazo con Kd 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo con Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o mayor en cualquiera de los brazos con Kd se presentan en la Tabla 15.

Reacciones adversas	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)

Reacciones adversas	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^b Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, Infección vírica de las vías respiratorias altas, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, dispepsia, dolor dental, vómito, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KYPROLIS en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona se evaluó en dos ensayos (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR. Los pacientes recibieron KYPROLIS durante una mediana de 58 semanas en el brazo con DKd y 40 semanas en el brazo con Kd.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes en el brazo con DKd y en el 46% de los pacientes en el brazo con Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo con DKd, en comparación con el brazo con Kd fueron neumonía (14% versus 9%), pirexia (4,2% versus 2,0%), influenza (3,9% versus 1,3%), sepsis (3,9% versus 1,3%), anemia (2,3% versus 0,7%), bronquitis (1,9% versus 0%) y diarrea (1,6% versus 0%). Las reacciones adversas mortales en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier tratamiento del estudio ocurrieron en el 10% de 308 pacientes en el brazo con DKd, en comparación con el 5% de 153 pacientes en el brazo con Kd. La reacción adversa mortal más frecuente (DKd frente a Kd) fue la infección 4,5% versus 2,6%.

La interrupción permanente atribuida a una reacción adversa en los pacientes que recibieron KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 22% en el brazo con Kd. Las reacciones adversas más frecuentes que conllevaron a la interrupción de KYPROLIS fueron insuficiencia cardíaca (1,9%) y fatiga (1,9%) en el grupo con DKd, e insuficiencia cardíaca (2,0%), hipertensión (2,0%) y lesión renal aguda (2,0%) en el grupo con Kd. La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 71% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 63% en el brazo con Kd. La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 25% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 20% en el brazo con Kd.

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión después de la primera dosis de KYPROLIS en el 13% en el brazo con DKd versus el 1% en el brazo con Kd.

En la Tabla 16, se resumen las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 16: Reacciones adversas ($\geq 15\%$) en los pacientes que recibieron DKd o Kd (régimen de 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones adversas	DKd dos veces por semana (N = 308)		Kd dos veces por semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^g	7	29	3,3
Neumonía	18 ^g	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	3,9	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3,9	22	2,6
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	18	3,9	11	2,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1,9	10	1,3

DKd = KYPROLIS, daratumumab y dexametasona; Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, presión arterial aumentada, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, falla renal, hinchazón facial) relacionados con las reacciones a la infusión que ocurrieron en el plazo de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^b Fatiga incluye fatiga y astenia.

^c Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica de las vías respiratorias altas.

^d Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^e Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^f Tos incluye tos productiva y tos.

^g Incluye reacciones adversas mortales.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 15%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, púrpura trombótica trombocitopénica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, taquicardia
- Trastornos oculares: cataratas
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor torácico, malestar
- Infecciones: gastroenteritis, influenza, neumonía, nasofaringitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección vírica
- Exploraciones complementarias: alanina aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, fracción de eyección disminuida
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperglucemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en una extremidad

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva

EQUULEUS

La seguridad de KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS. Los pacientes recibieron KYPROLIS por una mediana de duración de 66 semanas.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas fueron neumonía (4,7%), infección del tracto respiratorio superior (4,7%), carcinoma basocelular (4,7%), influenza (3,5%), deterioro general del estado físico (3,5%) e hipercalcemia (3,5%). Las reacciones adversas mortales en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier tratamiento de estudio ocurrieron en el 3,5% de los pacientes que murieron por deterioro general del estado físico, síndrome de disfunción multiorgánica secundario a la aspergilosis pulmonar y evolución de la enfermedad.

La interrupción de KYPROLIS ocurrió en el 19% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la astenia (2%). La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 77% de los pacientes. La reducción de la dosis de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 31% de los pacientes con DKd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron después de la primera dosis de KYPROLIS fueron de un 11%. Se reportaron reacciones adversas de hipertensión pulmonar en el 4,7% de los pacientes en EQUULEUS.

En la Tabla 17, se resumen las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 17: Reacciones adversas ($\geq 15\%$) en los pacientes que recibieron DKd (régimen de 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones adversas	DKd una vez por semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1,2
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^g	53	3,5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3,5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	1,2
Vómito	40	1,2
Diarrea	38	2,4
Estreñimiento	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	35	3,5
Tos ^h	33	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4,7
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	27	1,2

Reacciones adversas	DKd una vez por semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en una extremidad	15	0

DKd = KYPROLIS, daratumumab y dexametasona; Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^b Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^c Neutropenia incluye recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d Linfopenia incluye recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

^e Fatiga incluye fatiga y astenia.

^f La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, presión arterial aumentada, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, falla renal, hinchazón facial) relacionados con las reacciones a la infusión que ocurrieron en el plazo de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^g Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica de la vías respiratorias altas.

^h Tos incluye tos productiva y tos.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 15%

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de disfunción multiorgánica
- Infecciones: neumonía, sepsis, shock séptico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalcemia
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
- Trastornos vasculares: hipotensión

KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona se evaluó en PLEIADES.

PLEIADES

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) se evaluó en una cohorte de un solo brazo de PLEIADES. Los pacientes recibieron KYPROLIS como una infusión por vía intravenosa de 30 minutos una vez por semana durante tres semanas (Días 1, 8 y 15), seguida por un período de descanso de 13 días (Días 16 a 28) y se continuó hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable (N = 66) en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona. Entre estos pacientes, el 77% se expuso durante 6 meses o más y el 27% se expuso durante más de un año.

Ocurrieron reacciones adversas en el 27% de los pacientes, y ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes que recibieron KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona.

La interrupción permanente de KYPROLIS atribuida a una reacción adversa ocurrió en el 6% de los pacientes que recibieron KYPROLIS.

Ocurrieron interrupciones de las dosis atribuidas a una reacción adversa en el 46% de los pacientes que recibieron KYPROLIS.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, insomnio, hipertensión, diarrea, tos, disnea, dolor de cabeza, pirexia, náuseas y edema periférico.

En la Tabla 18, se resumen las reacciones adversas en los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) en PLEIADES.

Tabla 18: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron Kyprolis con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) en PLEIADES

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa	DKd (N = 66)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	52	0
Bronquitis ^b	12	2 [#]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^c	39	2 [#]
Pirexia	21	2 [#]
Edema periférico ^d	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	6 [#]
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^e	32	21 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	29	0
Náuseas	21	0
Vómito	15	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^f	24	0
Disnea ^g	23	2 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	23	0

Neuropatía sensitiva periférica	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	17	2 [#]
Dolor torácico musculoesquelético	11	0

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección vírica del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis vírica e infección vírica de las vías respiratorias altas.

^b Bronquitis incluye bronquitis y bronquitis vírica.

^c Fatiga incluye astenia y fatiga.

^d Edema periférico incluye edema generalizado, edema periférico e hinchazón periférico.

^e Hipertensión incluye presión arterial aumentada e hipertensión.

^f Tos incluye tos y tos productiva.

^g Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

[#] Solo ocurrieron reacciones adversas de Grado 3.

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en < 10% de los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona, se incluyen las siguientes:

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis
- Infecciones e infestaciones: neumonía, influenza, infección del tracto urinario, herpes zóster, sepsis
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia, apetito disminuido, hipocalcemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, artralgia
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia, mareo, síncope
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacción en la zona de inyección, reacciones a la infusión, escalofríos
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción, prurito
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca
- Trastornos vasculares: hipotensión

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 19, se resumen las pruebas de laboratorio anormales de los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona en PLEIADES.

Tabla 19: Empeoramiento respecto de los valores basales de pruebas de laboratorio anormales específicas ($\geq 30\%$) en los pacientes que recibieron DKd en PLEIADES

Prueba de laboratorio anormal	DKd ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 n (%)
Recuento de plaquetas disminuido	88	18
Recuento de linfocitos disminuido	83	50
Recuento de leucocitos disminuido	68	18
Recuento de neutrófilos disminuido	55	15
Hemoglobina disminuida	47	6
Calcio corregido disminuido	45	2
Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada	35	5

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DKd (N = 66).

Experiencia posmercado

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de KYPROLIS. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: síndrome hemolítico urémico (SUH), reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección por citomegalovirus, incluyendo coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344063 se solicita evaluación y aprobación de modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto versión 10 de septiembre de 2023 e información para prescribir versión 10 de septiembre de 2023, para el principio activo carfilzomib 60 mg polvo liofilizado (Kyprolis®).

La recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 10 de septiembre de 2023, allegado mediante radicado No. 20231344063**
- **Información para prescribir versión 10 de septiembre de 2023, allegada mediante radicado No. 20231344063**

Nueva dosificación:

Precauciones de administración

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hidratación

Se requiere hidratación adecuada antes de administrar las dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con un alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye líquidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y líquidos intravenosos (250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el Ciclo 1). En caso de ser necesario, administrar de 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos adicionales, luego de la administración de KYPROLIS. Continuar la hidratación oral y/o intravenosa a necesidad, en ciclos posteriores.

Monitorizar a los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales del paciente, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo de padecerla.

Control de los electrolitos

Durante el tratamiento con KYPROLIS, monitorizar los niveles de potasio en suero de forma regular.

Premedicaciones y medicamentos concomitantes

En monoterapia, premedicar con la dosis recomendada de dexametasona o con la dosis recomendada de dexametasona administrada como parte de la terapia en combinación. Administrar dexametasona por vía oral o intravenosa al menos 30 minutos, pero no más de 4 horas, antes de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones a la infusión. Reiniciar la premedicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante ciclos posteriores.

Proporcionar tromboprolifaxis en el caso de pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con otras terapias.

Considerar la profilaxis antiviral para reducir el riesgo de reactivación del herpes zóster.

Cálculo de la Dosis

Para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de 2,2 m² o menos, calcule la dosis de KYPROLIS con el ASC real. No son necesarios ajustes de la dosis para cambios de peso del 20% o menos.

Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis de KYPROLIS basada en el ASC de 2,2 m².

Dosis recomendada

KYPROLIS en Monoterapia

Infusión de 10 minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, como se muestra en la Tabla 1. Desde el Ciclo 13, administrar KYPROLIS los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Premedicar con dexametasona 4 mg por vía oral o intravenosa 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1 y, después, según sea necesario, para minimizar las reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 y de ahí en adelante. Continuar con KYPROLIS hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona.

KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa en una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el Ciclo 12, como se muestra en la Tabla 2. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Desde el Ciclo 13, administrar KYPROLIS los Días 1, 2, 15, 16 hasta el Ciclo 18. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. Continuar con lenalidomida y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable. Consulte la información de prescripción de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 2: KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

	Ciclos 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-
	Ciclos 13 en adelante ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-

^a KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

KYPROLIS en combinación con dexametasona

Régimen dos veces por semana 20/56 mg/m² mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 3. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la Información de Prescripción de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 3: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Acta No. 05 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Régimen una vez por semana 20/70 mg/m² mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 4. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la información de prescripción de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 4: KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona

Régimen de 20/56 mg/m² dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona o daratumumab subcutáneo y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 5. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1, y de ahí en adelante. Administrar

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS y entre 1 y 3 horas antes de daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo. Consulte la información de prescripción de daratumumab intravenoso, de daratumumab subcutáneo y de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 5: KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
O con daratumumab subcutáneo												
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
O con daratumumab subcutáneo												

Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
Ciclos 3-6												
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
O con daratumumab subcutáneo												
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
Ciclo 7 y en adelante												
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
con daratumumab intravenoso												
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
O con daratumumab subcutáneo												
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona o daratumumab subcutáneo y dexametasona hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1, y de ahí en adelante. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS y entre 1 y 3 horas antes de daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo. Consulte la información de prescripción de daratumumab intravenoso, de daratumumab subcutáneo y de dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 6: KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-	1.800	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	1.800	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	con daratumumab intravenoso											
Daratumumab intravenoso (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	O con daratumumab subcutáneo											
Daratumumab subcutáneo (mg)	1.800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En pacientes > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Modificaciones de dosis basadas en toxicidades

Las acciones recomendadas y modificaciones de dosis para KYPROLIS se presentan en la Tabla 7. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 8. Para las recomendaciones de dosis, consultar la Información para Prescribir de lenalidomida, daratumumab intravenoso, daratumumab subcutáneo y dexametasona, respectivamente.

Tabla 7: Modificaciones de dosis por reacciones adversas^a

Toxicidad hematológica <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.11) y Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
RAN $< 0,5 \times 10^9/L$	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Neutropenia febril RAN $< 0,5 \times 10^9/L$ y temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $\geq 38,0^\circ C$ durante 2 horas	- Suspender la dosis - Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis
Toxicidad hematológica <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.11) y Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
Plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o evidencia de hemorragia con trombocitopenia	- Suspender la dosis - Si se recupera a $\geq 10 \times 10^9/L$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis - Para disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considere una reducción nivel 1 de la dosis cuando reinicie KYPROLIS^a
Toxicidad renal <i>[ver Advertencias y Precauciones (5.2)]</i>	Acción recomendada
- Creatinina sérica $\geq 2 \times$ línea base, o - Depuración de creatinina < 15 mL/min, o disminución de la depuración de creatinina a $\leq 50\%$ de la línea base, o si se requiere hemodiálisis	- Suspender la dosis y continuar monitorizando la función renal (creatinina sérica o depuración de creatinina) - Si se atribuye a KYPROLIS, reiniciar cuando la función renal se recupere hasta el 25% de la línea base; inicie a nivel 1 de reducción de dosis^a - Si no se atribuye a KYPROLIS, se puede reiniciar la administración de la dosis a discreción del médico - Para pacientes en hemodiálisis que están recibiendo KYPROLIS, la dosis se debe administrar después del procedimiento de hemodiálisis
Otras toxicidades no hematológicas <i>[ver Reacciones Adversas (6.1)]</i>	Acción recomendada
Todas las demás toxicidades severas o potencialmente mortales^b no hematológicas	- Suspender la dosis hasta que se recupere o retorne al valor basal - Considere reiniciar el siguiente esquema de tratamiento a nivel 1 de reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a Ver Tabla 8 para reducciones del nivel de dosis.

^b Grado 3 y 4 según CTCAE.

Tabla 8: Reducciones del nivel de dosis por reacciones adversas

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona O KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona; O KYPROLIS, Daratumumab y dexametasona (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, O monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

Nota: El tiempo de infusión permanece igual durante la(s) reducción(es) de dosis.

^a Si la toxicidad persiste, suspenda el tratamiento con KYPROLIS.

Modificaciones de la dosis para utilización en falla hepática

En pacientes con falla hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 × LSN y cualquier AST o bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN) o moderada (bilirrubina total > 1,5 a 3 × LSN y cualquier AST), reducir la dosis de KYPROLIS en 25%.

Dosis en pacientes con enfermedad renal terminal

En pacientes con enfermedad renal terminal que están recibiendo hemodiálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (p. ej., falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8% y la de arritmias fue 8% (la mayoría de las cuales fueron fibrilación auricular y taquicardia sinusal).

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspendir KYPROLIS en caso de reacciones adversas cardíacas Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, monitorizar a todos los pacientes para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes más jóvenes. Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas, por lo que deben ser sometidos a una evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. La insuficiencia renal (incluido la falla renal) ha ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Administrar líquidos por vía oral e intravenosa antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1 y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Además, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos eventos fueron mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

Hipertensión pulmonar

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en menos del 1%. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4%. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En ASPIRE, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. En CANDOR, la incidencia de eventos de hipertensión fue 31% en el brazo con DKd versus el 28% en el brazo con Kd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Optimizar la presión sanguínea antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En ASPIRE, con trombopprofilaxis usada en ambos brazos, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo Rd. En ENDEAVOR, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kd versus 2% en el brazo Vd. La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%.

Proporcionar trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento con KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona; con dexametasona; o con daratumumab intravenoso y dexametasona. Seleccionar el régimen de trombopprofilaxis basado en los riesgos subyacentes del paciente.

Para los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o anticoncepción hormonal asociada con riesgo de trombosis, considerar los anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento cuando KYPROLIS se administre en combinación.

Reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Han ocurrido reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

Trombocitopenia

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Puede presentarse hemorragia. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado.

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar incremento en los niveles de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU), en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos fueron mortales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que puede ser mortal, con KYPROLIS. Además de KYPROLIS, existen otros posibles factores que pueden contribuir a su ocurrencia, como terapia inmunosupresora anterior o concurrente que puede causar inmunosupresión.

Considere la existencia de LMP en cualquier paciente con nuevos signos o síntomas neurológicos o cambios en los preexistentes. Si se sospecha de LMP, interrumpa KYPROLIS e inicie la evaluación de LMP, incluida una consulta neurológica.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En CLARION, un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14%

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 6 meses después de la última dosis.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 3 meses después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones Relacionadas con la Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La población de seguridad agrupada descrita en Advertencias y Precauciones refleja la exposición a KYPROLIS en 1.789 pacientes, administrado en combinación con otros medicamentos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron KYPROLIS en combinación fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

KYPROLIS en los pacientes que recibieron monoterapia

La seguridad de KYPROLIS 20/27 mg/m² como una infusión de 10 minutos se evaluó en ensayos clínicos de 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de edad fue 64 años (rango de 32-87), y aproximadamente el 57% era de sexo masculino. Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1-35).

Ocurrieron muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde la última dosis de KYPROLIS en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia. Estas reacciones adversas se relacionaron con trastornos cardiacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otras reacciones adversas en 8 pacientes (1%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 50% de los pacientes en los estudios combinados con KYPROLIS en monoterapia (N = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal agudo (5%), evolución de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), insuficiencia cardiaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%).

En FOCUS, un ensayo aleatorizado en el que se comparó KYPROLIS en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes tratados con KYPROLIS, en comparación con el brazo de control en el subgrupo de 48 pacientes ≥ 75 años. La causa más común de interrupción atribuida a una reacción adversa fue falla renal agudo (2%).

Las reacciones adversas que ocurren con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 10.

Reacciones adversas	20/27 mg/m ² mediante infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3-5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Dolor de cabeza	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Creatinina en sangre elevada	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Apetito disminuido	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) se evaluó en ASPIRE. La mediana del número de ciclos iniciados fue 22 ciclos en el brazo con KRd y 14 ciclos en el brazo con Rd. Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo con KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes, comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más frecuentes de muertes que ocurrieron en pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), problemas cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otras reacciones adversas 23 (6%) versus 22 (6%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 65% de los pacientes en el brazo con KRd y en el 57% de los pacientes en el brazo con Rd. Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas en el brazo con KRd, en comparación con el brazo con Rd, fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 33% en el brazo con KRd versus el 30% en el brazo con Rd. Las reacciones adversas que conllevaron a la interrupción de KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y las reacciones más

Acta No. 05 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comunes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca fue del 7% en el brazo con KRd versus el 4% en el brazo con Rd.

En la Tabla 11, se resumen las reacciones adversas en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Tabla 11: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) que ocurrieron en los Ciclos 1-12 en los pacientes que recibieron KRd (régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo con KRd (N = 392) n (%)		Brazo con Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección vírica de la vías respiratorias altas	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipocalcemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiperglucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo con KRd (N = 392) n (%)		Brazo con Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier grado	$\geq$ Grado 3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica.

^c Tos incluye tos y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, Tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa en miembro, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.

^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el brazo con KRd, hubo 274 pacientes (70%) que recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No hubo reacciones adversas clínicamente relevantes nuevas que aparecieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardíacos: paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, reacción en la localización de una infusión, síndrome de disfunción multiorgánica, dolor
- Infecciones: colitis por *Clostridium difficile*, influenza, neumonía bronquial, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección vírica
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal agudo, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas de Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

En la Tabla 12, se describen las pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 reportadas en ASPIRE.

Tabla 12: Pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 ($\geq 10\%$) en los Ciclos 1-12 en los pacientes que recibieron KRd (régimen de 20/27 mg/m²) en ASPIRE

Prueba de laboratorio anormal	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Recuento de linfocitos disminuido	182 (46)	119 (31)
Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	152 (39)	141 (36)
Fósforo disminuido	122 (31)	106 (27)
Recuento de plaquetas disminuido	101 (26)	59 (15)
Recuento de leucocitos disminuido	97 (25)	71 (18)
Hemoglobina disminuida	58 (15)	68 (18)
Glucosa aumentada	53 (14)	30 (8)
Potasio disminuido	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

KYPROLIS en combinación con dexametasona

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos ensayos abiertos y aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con dexametasona (Kd) se evaluó en ENDEAVOR [ver Estudios Clínicos (12.3)]. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo de Kd y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde el último tratamiento del estudio ocurrieron en 32/463 (7%) pacientes en el brazo con Kd y en 21/456 (5%) pacientes en el brazo con Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron problemas cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), evolución de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), problemas pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), problemas renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otras reacciones adversas 9 (2%) versus 2 (< 1%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 59% de los pacientes en el brazo con Kd y en el 40% de los pacientes en el brazo con Vd. En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa seria reportada con mayor frecuencia (8% versus 9%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 29% en el brazo con Kd versus el 26% en el brazo con Vd. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo con Kd (n = 8, 2%) y la neuropatía periférica en el brazo con Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo con Kd versus 3% en el brazo con Vd.

Las reacciones adversas en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa del 10% o mayor en el brazo con Kd se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas (≥ 10%) que ocurrieron en los meses 1-6 en los pacientes que recibieron Kd (régimen 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacciones adversas	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona

^a Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^b Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica.

^c Ver Estudios Clínicos (14.2).

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica $\geq$ Grado 2 en el brazo con Kd fue del 7% (IC 95%: 5; 9) versus el 35% (IC 95%: 31; 39) en el brazo con Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de $< 10\%$

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en la localización de una infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar, dolor

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos hepato biliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a fármaco
- Infecciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, neumonía bronquial, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección vírica
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido, deshidratación, hipercalcemia, hipercalcemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal agudo, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

En la Tabla 14, se describen las pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo con Kd.

Tabla 14: Pruebas de laboratorio anormales de Grado 3-4 ($\geq 10\%$) en los meses 1-6 en los pacientes que recibieron Kd (régimen de 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Prueba de laboratorio anormal	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Recuento de linfocitos disminuido	249 (54)	180 (40)
Ácido úrico aumentado	244 (53)	198 (43)
Hemoglobina disminuida	79 (17)	68 (15)
Recuento de plaquetas disminuido	85 (18)	77 (17)
Fósforo disminuido	74 (16)	61 (13)

Prueba de laboratorio anormal	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Aclaramiento renal de creatinina disminuido ^a	65 (14)	49 (11)
Potasio aumentado	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = borteomib y dexametasona

^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W.

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo con Kd 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo con Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para el régimen de Kd 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes atribuidas a reacciones adversas en el plazo de 30 días desde el último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo con Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo con Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), shock séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%).

Se reportaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes del brazo con Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes del brazo con Kd 20/27 mg/m². En ambos brazos, la neumonía fue la reacción adversa seria reportada con mayor frecuencia (8% versus 7%).

La interrupción atribuida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo con Kd 20/70 mg/m² versus el 12% en el brazo con Kd 20/27 mg/m². La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca fue del 3,8% en el brazo con Kd 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo con Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o mayor en cualquiera de los brazos con Kd se presentan en la Tabla 15.

Reacciones adversas	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)

Reacciones adversas	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^b Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, Infección vírica de las vías respiratorias altas, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, dispepsia, dolor dental, vómito neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancia
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

KYPROLIS en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona se evaluó en dos ensayos (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

La seguridad de KYPROLIS 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR. Los pacientes recibieron KYPROLIS durante una mediana de 58 semanas en el brazo con DKd y 40 semanas en el brazo con Kd.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes en el brazo con DKd y en el 46% de los pacientes en el brazo con Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo con DKd, en comparación con el brazo con Kd fueron neumonía (14% versus 9%), pirexia (4,2% versus 2,0%), influenza (3,9% versus 1,3%), sepsis (3,9% versus 1,3%), anemia (2,3% versus 0,7%), bronquitis (1,9% versus 0%) y diarrea (1,6% versus 0%). Las reacciones adversas mortales en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier tratamiento del estudio ocurrieron en el 10% de 308 pacientes en el brazo con DKd, en comparación con el 5% de 153 pacientes en el brazo con Kd. La reacción adversa mortal más frecuente (DKd frente a Kd) fue la infección 4,5% versus 2,6%.

La interrupción permanente atribuida a una reacción adversa en los pacientes que recibieron KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 22% en el brazo con Kd. Las reacciones adversas más frecuentes que conllevaron a la interrupción de KYPROLIS fueron insuficiencia cardíaca (1,9%) y fatiga (1,9%) en el grupo con DKd, e insuficiencia cardíaca (2,0%), hipertensión (2,0%) y lesión renal aguda (2,0%) en el grupo con Kd. La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 71% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 63% en el brazo con Kd. La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 25% de los pacientes en el brazo con DKd versus el 20% en el brazo con Kd.

Ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión después de la primera dosis de KYPROLIS en el 13% en el brazo con DKd versus el 1% en el brazo con Kd.

En la Tabla 16, se resumen las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 16: Reacciones adversas ($\geq 15\%$) en los pacientes que recibieron DKd o Kd (régimen de 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones adversas	DKd dos veces por semana (N = 308)		Kd dos veces por semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^g	7	29	3,3
Neumonía	18 ^g	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1,3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	3,9	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3,9	22	2,6
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	18	3,9	11	2,0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1,9	10	1,3

DKd = KYPROLIS, daratumumab y dexametasona; Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, presión arterial aumentada, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, falla renal, hinchazón facial) relacionados con las reacciones a la infusión que ocurrieron en el plazo de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^b Fatiga incluye fatiga y astenia.

^c Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica de las vías respiratorias altas.

^d Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^e Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^f Tos incluye tos productiva y tos.

^g Incluye reacciones adversas mortales.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, púrpura trombótica trombocitopénica
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, taquicardia
- **Trastornos oculares:** cataratas
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor torácico, malestar
- **Infecciones:** gastroenteritis, influenza, neumonía, nasofaringitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección vírica
- **Exploraciones complementarias:** alanina aminotransferasa elevada, creatinina en sangre elevada, proteína C reactiva elevada, fracción de eyección disminuida
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** deshidratación, hiperglucemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor en una extremidad

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva

EQUULEUS

La seguridad de KYPROLIS 20/70 mg/m² una vez por semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS. Los pacientes recibieron KYPROLIS por una mediana de duración de 66 semanas.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas fueron neumonía (4,7%), infección del tracto respiratorio superior (4,7%), carcinoma basocelular (4,7%), influenza (3,5%), deterioro general del estado físico (3,5%) e hipercalcemia (3,5%). Las reacciones adversas mortales en el plazo de 30 días desde la última dosis de cualquier tratamiento de estudio ocurrieron en el 3,5% de los pacientes que murieron por deterioro general del estado físico, síndrome de disfunción multiorgánica secundario a la aspergilosis pulmonar y evolución de la enfermedad.

La interrupción de KYPROLIS ocurrió en el 19% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción fue la astenia (2%). La interrupción de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 77% de los pacientes. La reducción de la dosis de KYPROLIS atribuida a reacciones adversas ocurrió en el 31% de los pacientes con DKd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron después de la primera dosis de KYPROLIS fueron de un 11%. Se reportaron reacciones adversas de hipertensión pulmonar en el 4,7% de los pacientes en EQUULEUS.

En la Tabla 17, se resumen las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 17: Reacciones adversas (≥15%) en los pacientes que recibieron DKd (régimen de 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones adversas	DKd una vez por semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1,2
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^g	53	3,5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3,5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	1,2
Vómito	40	1,2
Diarrea	38	2,4
Estreñimiento	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	35	3,5
Tos ^h	33	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4,7
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	27	1,2

Reacciones adversas	DKd una vez por semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en una extremidad	15	0

DKd = KYPROLIS, daratumumab y dexametasona; Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

^b Anemia incluye anemia, hematocrito disminuido y hemoglobina disminuida.

^c Neutropenia incluye recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia.

^d Linfopenia incluye recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

^e Fatiga incluye fatiga y astenia.

^f La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un conjunto de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, presión arterial aumentada, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema de cara, hipersensibilidad, síncope, sibilancia, prurito en el ojo, edema palpebral, falla renal, hinchazón facial) relacionados con las reacciones a la infusión que ocurrieron en el plazo de 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^g Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección vírica de la vías respiratorias altas.

^h Tos incluye tos productiva y tos.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 15%

Acta No. 05 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca, isquemia de miocardio
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: síndrome de disfunción multiorgánica
- Infecciones: neumonía, sepsis, shock séptico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hipercalcemia
- Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, deterioro renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
- Trastornos vasculares: hipotensión

KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona se evaluó en PLEIADES.

PLEIADES

La seguridad de KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) se evaluó en una cohorte de un solo brazo de PLEIADES. Los pacientes recibieron KYPROLIS como una infusión por vía intravenosa de 30 minutos una vez por semana durante tres semanas (Días 1, 8 y 15), seguida por un período de descanso de 13 días (Días 16 a 28) y se continuó hasta la evolución de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable (N = 66) en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona. Entre estos pacientes, el 77% se expuso durante 6 meses o más y el 27% se expuso durante más de un año.

Ocurrieron reacciones adversas en el 27% de los pacientes, y ocurrieron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes que recibieron KYPROLIS en combinación con daratumumab subcutáneo y dexametasona.

La interrupción permanente de KYPROLIS atribuida a una reacción adversa ocurrió en el 6% de los pacientes que recibieron KYPROLIS.

Ocurrieron interrupciones de las dosis atribuidas a una reacción adversa en el 46% de los pacientes que recibieron KYPROLIS.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, insomnio, hipertensión, diarrea, tos, disnea, dolor de cabeza, pirexia, náuseas y edema periférico.

En la Tabla 18, se resumen las reacciones adversas en los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) en PLEIADES.

Tabla 18: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en los pacientes que recibieron Kyprolis con daratumumab subcutáneo y dexametasona (DKd) en PLEIADES

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacción adversa	DKd (N = 66)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	52	0
Bronquitis ^b	12	2 [#]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^c	39	2 [#]
Pirexia	21	2 [#]
Edema periférico ^d	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	6 [#]
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^e	32	21 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	29	0
Náuseas	21	0
Vómito	15	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^f	24	0
Disnea ^g	23	2 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	23	0

Neuropatía sensitiva periférica	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	17	2 [#]
Dolor torácico musculoesquelético	11	0

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección vírica del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis vírica e infección vírica de las vías respiratorias altas.

^b Bronquitis incluye bronquitis y bronquitis vírica.

^c Fatiga incluye astenia y fatiga.

^d Edema periférico incluye edema generalizado, edema periférico e hinchazón periférico.

^e Hipertensión incluye presión arterial aumentada e hipertensión.

^f Tos incluye tos y tos productiva.

^g Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

[#] Solo ocurrieron reacciones adversas de Grado 3.

Entre las reacciones adversas clínicamente significativas que se produjeron en < 10% de los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona, se incluyen las siguientes:

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis
- Infecciones e infestaciones: neumonía, influenza, infección del tracto urinario, herpes zóster, sepsis
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia, apetito disminuido, hipocalcemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: espasmos musculares, artralgia
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia, mareo, síncope
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacción en la zona de inyección, reacciones a la infusión, escalofríos
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: erupción, prurito
- Trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca
- Trastornos vasculares: hipotensión

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 19, se resumen las pruebas de laboratorio anormales de los pacientes que recibieron KYPROLIS con daratumumab subcutáneo y dexametasona en PLEIADES.

Tabla 19: Empeoramiento respecto de los valores basales de pruebas de laboratorio anormales específicas ($\geq 30\%$) en los pacientes que recibieron DKd en PLEIADES

Prueba de laboratorio anormal	DKd ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 n (%)
Recuento de plaquetas disminuido	88	18
Recuento de linfocitos disminuido	83	50
Recuento de leucocitos disminuido	68	18
Recuento de neutrófilos disminuido	55	15
Hemoglobina disminuida	47	6
Calcio corregido disminuido	45	2
Alanina aminotransferasa (ALT) aumentada	35	5

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DKd (N = 66).

Experiencia posmercadeo

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de KYPROLIS. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento: síndrome hemolítico urémico (SUH), reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis e infección por citomegalovirus, incluyendo coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 10 de septiembre de 2023 y la información para prescribir versión 10 de septiembre de 2023, allegada mediante Radicado No. 20231344063.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ALKERAN® 2 MG TABLETAS

Expediente : 46265
Radicado : 20231343690
Fecha : 03/01/2024
Interesado : ASPEN COLOMBIANA S.A.S./ GRUPO DE APOYO DE LAS SALAS ESPECIALIZADAS DE LA COMISIÓN REVISORA

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de melfalán

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, unificar la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, interacciones,

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas, posología y vía de administración) para el producto ALKERAN® 2 MG TABLETAS:

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Melfalán, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada tableta contiene 2 mg de Melfalán

FORMA FARMACÉUTICA: Tableta

INDICACIONES:

Está indicado en el tratamiento de Mieloma múltiple, Adenocarcinoma ovárico avanzado, Carcinoma avanzado de mama, Melanoma maligno, Sarcoma localizado en tejido blando.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Mielosupresión severa (leucocitos < 2.000 mm³, trombocitos < 50.000 / mm³).
- Melfalán no debe ser usado durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre
- Lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Melfalán es un agente citotóxico activo que sólo debe usarse bajo las indicaciones de médicos experimentados en la administración de este tipo de agentes.

La inmunización con una vacuna de organismo vivo tiene el potencial de causar infección en individuos inmunocomprometidos. Por lo tanto, no se recomiendan las inmunizaciones con vacunas de organismos vivos.

Monitoreo

Dado que Melfalán es un potente agente mielosupresor, es esencial que se preste especial atención a la monitorización de los hemogramas para evitar la posibilidad de una mielosupresión excesiva y el riesgo de aplasia irreversible de la médula ósea.

Los recuentos sanguíneos pueden continuar descendiendo después de suspender el tratamiento, por lo que, ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en los recuentos de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente.

Melfalán debe usarse con precaución en pacientes que han recibido radioterapia o quimioterapia recientemente en vista del aumento de la toxicidad de la médula ósea.

Eventos tromboembólicos venosos

Los pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona tienen un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombóticos adicionales (p. ej., tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y antecedentes de trombosis). Estos

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben emprender acciones para minimizar todos los factores de riesgo modificables.

Se recomienda a los pacientes y médicos que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas. Si un paciente experimenta algún evento tromboembólico, suspenda el tratamiento inmediatamente e inicie la terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente se ha estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se han manejado las complicaciones del evento tromboembólico, se puede reiniciar melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona a la dosis original dependiendo de una evaluación de riesgo-beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante todo el curso del tratamiento.

Neutropenia y trombocitopenia

Se observó un aumento de la tasa de toxicidades hematológicas, en particular neutropenia y trombocitopenia, en mieloma múltiple de edad avanzada recién diagnosticado en pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona. Se recomienda a los pacientes y a los médicos que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluidas petequias y epistaxis, especialmente en pacientes que reciben los regímenes de medicamentos combinados descritos.

Mutagenicidad

Se ha demostrado que melfalán es mutagénico y cancerígeno en animales y se han observado aberraciones cromosómicas en pacientes tratados con el fármaco. También se ha demostrado que melfalán es cancerígeno en animales, y se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzca un efecto similar al diseñar el tratamiento a largo plazo del paciente.

Carcinogenicidad (Segunda malignidad primaria)

Leucemia mieloide aguda (AML) y síndromes mielodisplásicos (MDS)

Se ha informado que Melfalán, al igual que otros agentes alquilantes, es leucemogénico, especialmente en pacientes de edad avanzada después de una terapia combinada prolongada y radioterapia.

Ha habido informes de leucemia aguda después del tratamiento con melfalán para enfermedades como amiloidosis, melanoma maligno, mieloma múltiple, macroglobulinemia, síndrome de crioaglutininas y ha habido un aumento significativo de pacientes con cáncer de ovario. Una comparación de pacientes con cáncer de ovario que recibieron agentes alquilantes con aquellas que no los recibieron mostró que el uso de agentes alquilantes, incluido el melfalán, aumentó significativamente la incidencia de leucemia aguda.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe sopesar el riesgo leucemogénico (LMA y SMD) frente al beneficio terapéutico potencial, especialmente si el uso de melfalán en

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación con talidomida o lenalidomida y prednisona es considerado, ya que se ha demostrado que estas combinaciones pueden aumentar el riesgo leucemogénico. Por lo tanto, antes, durante y después del tratamiento, los médicos deben examinar al paciente en todo momento con las medidas habituales para garantizar la detección temprana del cáncer e iniciar el tratamiento si es necesario.

Tumores sólidos

El uso de agentes alquilantes se ha relacionado con el desarrollo de una segunda neoplasia maligna primaria (SPM). En particular, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona y, en menor medida, talidomida y prednisona se ha asociado con un mayor riesgo de SPM sólido en pacientes de edad avanzada diagnosticados con mieloma múltiple.

Deben evaluarse las características del paciente (p. ej., edad, etnia), la indicación principal y las modalidades de tratamiento (p. ej., radioterapia, trasplante), así como los factores de riesgo ambientales (p. ej., tabaquismo), antes de la administración de Melfalán.

Anticoncepción

Debido a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes que reciben tratamiento con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona, no se recomiendan las píldoras anticonceptivas orales combinadas. Si una paciente está usando anticonceptivos orales combinados, debe cambiar a otro método anticonceptivo confiable (es decir, píldoras de progesterona inhibidoras de la ovulación como desogestrel, método de barrera, etc.). El riesgo de tromboembolismo venoso continúa durante 4 a 6 semanas después de suspender la anticoncepción oral combinada.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de Melfalán puede reducirse en pacientes con insuficiencia renal, que también pueden tener supresión de la médula ósea urémica. Por lo tanto, puede ser necesaria una reducción de la dosis, y estos pacientes deben ser observados de cerca.

Se ha observado una elevación temporal significativa de la urea en sangre en las primeras etapas del tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma y daño renal.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el uso de melfalán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. En vista de sus propiedades mutagénicas y similitud estructural con compuestos teratogénicos conocidos, es posible que el melfalán cause defectos congénitos en la descendencia de pacientes tratados con el fármaco.

Melfalán no debe utilizarse durante el embarazo y especialmente durante el primer trimestre, a menos que el médico lo considere absolutamente imprescindible. En cualquier caso individual, el peligro potencial para el feto debe sopesarse con el beneficio esperado para la madre.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Al igual que con toda quimioterapia citotóxica, se deben practicar precauciones anticonceptivas adecuadas cuando cualquiera de los miembros de la pareja está recibiendo Melfalán.

Lactancia

Las madres que reciben Melfalán no deben lactar.

Fertilidad

Melfalán provoca la supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas, lo que provoca amenorrea en un número significativo de pacientes.

Hay pruebas de algunos estudios en animales de que Melfalán puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis. Por lo tanto, es posible que Melfalán pueda causar esterilidad temporal o permanente en pacientes masculinos.

Se recomienda que los hombres que están recibiendo tratamiento con melfalán no engendren un hijo durante el tratamiento y hasta 6 meses después y que tengan una consulta sobre preservación de espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como resultado del tratamiento con melfalán.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria en pacientes que toman este medicamento.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de organismos vivos

No se recomienda la vacunación con vacunas de organismos vivos en personas inmunodeprimidas.

Ácido nalidíxico

El ácido nalidíxico junto con altas dosis de melfalán intravenoso ha causado muertes en la población pediátrica por enterocolitis hemorrágica.

Busulfán

En población pediátrica, para el régimen Busulfan-Melfalán se ha informado que la administración de melfalán menos de 24 horas después de la última administración oral de busulfan puede influir en el desarrollo de toxicidades.

Ciclosporina

Se ha descrito deterioro de la función renal en pacientes con trasplante de médula ósea que fueron pre- acondicionados con dosis altas de melfalán por vía intravenosa y que posteriormente recibieron ciclosporina para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped.

REACCIONES ADVERSAS:

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la indicación y la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros agentes terapéuticos.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia: muy frecuente $\geq 1/10$, frecuente $\geq 1/100$, $< 1/10$, poco frecuente $\geq 1/1000$ y $< 1/100$, raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$, muy raro $< 1/10,000$, desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema Corporal	Frecuencia	Evento Adverso
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Desconocida	Leucemia mieloide aguda secundaria y síndrome mielodisplásico (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Depresión de la médula ósea que conduce a leucopenia, trombocitopenia, neutropenia ¹ y anemia.
	Raro	Anemia hemolítica rara.
Trastornos del Sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad ² (ver Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raro	Enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar (incluyendo informes fatales).
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas ³ , vómitos ³ y diarrea; estomatitis a dosis altas.
	Raro	Estomatitis a dosis convencional.
Trastornos Hepatobiliares	Raro	Que van desde pruebas de función hepática anormales hasta manifestaciones clínicas como hepatitis e ictericia.
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia a dosis altas.
	Frecuente	Alopecia a dosis convencional.
	Raro	Erupción maculopapular y prurito (ver trastornos del sistema Inmune).
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Aumento de urea en sangre ⁴
Trastornos vasculares ⁵	Desconocida	Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Desconocida	Azoospermia, amenorrea.
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Pirexia

- Se observó un aumento de la tasa de toxicidades hematológicas, en particular, neutropenia y trombocitopenia, en mieloma múltiple de edad avanzada de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Se han notificado con poca frecuencia reacciones alérgicas al melfalán, como urticaria, edema, erupciones cutáneas y shock anafiláctico, después de la administración inicial o posterior, especialmente después de la administración intravenosa. Rara vez se han informado paros cardíacos en asociación con tales eventos.
3. Se han informado efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos en hasta el 30% de los pacientes que reciben dosis orales convencionales de melfalán.
4. Se ha observado con frecuencia una elevación temporal significativa de la urea en sangre en las primeras etapas del tratamiento con melfalán en pacientes con mieloma y daño renal.
5. Las reacciones adversas clínicamente importantes asociadas con el uso de melfalán en combinación con talidomida y prednisona o dexametasona y, en menor medida, melfalán con lenalidomida y prednisona incluyen: trombosis venosa profunda y embolia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo 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 farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y notifíquelo al laboratorio de referencia.

SOBREDOSIS:

Síntomas y signos

Los efectos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, son los signos tempranos más probables de una sobredosis oral aguda. El principal efecto tóxico es la supresión de la médula ósea, lo que provoca leucopenia, trombocitopenia y anemia.

Tratamiento

Se deben instituir medidas generales de soporte, junto con transfusiones de sangre y plaquetas apropiadas, si es necesario y se debe considerar la cobertura de hospitalización con agentes antiinfecciosos y el uso de factores de crecimiento hematológicos. No hay un antídoto específico. El cuadro de sangre debe controlarse de cerca durante al menos cuatro semanas después de la sobredosis hasta que haya evidencia de recuperación.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

POSOLOGÍA:

Melfalán es un medicamento citotóxico incluido en la clase general de agentes alquilantes. Debe ser prescrito solamente por médicos experimentados en el tratamiento de neoplasias malignas con dichos agentes.

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dado que el melfalán es mielosupresor, es esencial realizar hemogramas frecuentes durante el tratamiento y la dosis debe retrasarse o ajustarse si es necesario.

Eventos tromboembólicos

El melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (predominantemente trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar). La trombopprofilaxis debe administrarse durante al menos los primeros 5 meses de tratamiento, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombóticos adicionales. La decisión de tomar medidas profilácticas antitrombóticas debe tomarse después de una evaluación cuidadosa de los factores de riesgo subyacentes de cada paciente individual.

Si el paciente experimenta algún evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento y comenzar la terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente se ha estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se han manejado las complicaciones del evento tromboembólico, melfalán en combinación con lenalidomida y prednisona o talidomida y prednisona o dexametasona se puede reiniciar a la dosis original dependiendo de una evaluación de riesgo-beneficio. El paciente debe continuar la terapia anticoagulante durante el curso del tratamiento con melfalán.

Mieloma múltiple

Un esquema de dosificación oral típico es de 0,15 mg/kg de peso corporal/día en dosis divididas durante 4 días repetidas a intervalos de seis semanas. Sin embargo, se han utilizado numerosos regímenes y se debe consultar la literatura científica para obtener más detalles.

La administración oral de Melfalán y prednisona puede ser más eficaz que la de Melfalán solo. La combinación se suele dar de forma intermitente.

Prolongar el tratamiento más allá de un año en los respondedores no parece mejorar los resultados.

Adenocarcinoma ovárico en etapa avanzada

Un régimen típico es de 0.2 mg/kg de peso corporal/día por vía oral en dosis divididas durante 5 días. Esto se repite cada 4 a 8 semanas, o tan pronto como la médula ósea se haya recuperado.

Carcinoma de mama

Melfalán se administró por vía oral a una dosis de 0.15 mg/kg de peso corporal o 6 mg/m² de superficie corporal/día durante 5 días y se repitió cada 6 semanas. La dosis se disminuyó si se observó toxicidad en la médula ósea.

Población pediátrica

Melfalán está indicado en raras ocasiones en la población pediátrica y no se pueden proporcionar pautas de dosificación absolutas.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aunque Melfalán se usa con frecuencia en dosis convencionales en pacientes de edad avanzada, no hay información específica disponible en relación con su administración a este subgrupo de pacientes. Sin embargo, se debe tener precaución en caso de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

El aclaramiento de Melfalán, aunque variable, puede disminuir en caso de insuficiencia renal.

Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles no justifican una recomendación absoluta sobre la reducción de la dosis cuando se administran comprimidos de Melfalán a pacientes con insuficiencia renal, pero puede ser prudente usar una dosis reducida inicialmente hasta que se establezca la tolerancia.

Vía de administración

Administración oral en adultos: La absorción de Melfalán tras la administración oral es variable.

Es posible que sea necesario aumentar la dosis con precaución hasta que se observe mielosupresión, para garantizar que se hayan alcanzado los niveles potencialmente terapéuticos.

CONDICION DE VENTA: Con fórmula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 6.0.0.0.N10

Siendo las 16:00 del día 04 de abril de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 05 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16