



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

27, 28, 29 y 30 DE MAYO DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

- 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Lina Maria Cabanzo Castro
Ana Maria Pedroza Pastrana
Mayra Alejandra Gómez Leal
Lucia Ayala Rodriguez

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB

Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1. GLASUDIL SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20153671

Radicado : 20181226296 / 20191046974

Fecha : 14/03/2019

Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica contiene 4 mg de Ripasudil Base.

Cada mL contiene 26 Gotas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Gotas Oftálmicas

Indicaciones:

Tratamiento coadyuvante del glaucoma y la hipertensión ocular, cuando otros fármacos no son eficaces o no pueden administrarse.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen congestión conjuntival, inflamación conjuntival, blefaritis e irritación ocular.

Si se presenta cualquiera de estos síntomas, deje de aplicar éste medicamento y consulte a su médico inmediatamente.

Los síntomas anteriores no describen todas las reacciones adversas a este medicamento. Se recomienda consultar al médico si observa cualquier síntoma de preocupación que no esté entre los mencionados anteriormente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen congestión conjuntival, inflamación conjuntival, blefaritis e irritación ocular. Si se presenta alguno de estos síntomas, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

- No descritas hasta el momento.
- Se diseñó un estudio para evaluar las posibles interacciones entre el Ripasudil y la Pilocarpina. (Interaction Between Pilocarpine and Ripasudil on Intraocular Pressure, Pupil Diameter, and the Aqueous- Outflow Pathway: Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59: 1844–1854. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-23900>) En el presente estudio, se exploraron las interacciones entre la pilocarpina y un inhibidor de la ROCA en términos de la vía de salida. Primero se evaluaron el efecto reductor de la PIO y el diámetro de la pupila de un inhibidor de la ROCA, el ripasudil y el efecto adicional de la pilocarpina en sujetos humanos sanos.
- Luego se estudiaron los cambios morfológicos y funcionales en las células TM humanas, las células endoteliales SC humanas (SCE) y la CM porcina in vitro. En conclusión, se exploraron las interacciones de dos fármacos para el glaucoma, la pilocarpina y un inhibidor de la ROCA, que afectan la vía de salida convencional, utilizando mediciones de la PIO in vivo en ojos humanos y estudios de cultivo de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



células y tejidos, in vitro. La pilocarpina y el inhibidor de la ROCA no redujeron de manera adicional la PIO. La pilocarpina inhibió los efectos del inhibidor de la ROCA en células TM, células SCE y CM. Estos hallazgos sugieren que la modificación de las señales Rho/ROCK puede ser un medio viable para aumentar el flujo de salida convencional

- Si está usando otras gotas para los ojos se debe esperar un intervalo mínimo de 5 minutos para la aplicación del Ripasudil

Vía de administración: Tópica oftálmica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar 1 gota cada 12 horas siguiendo las instrucciones de:

- Respetar horario de dosificación.
- Al instilar la gota no tocar el ojo directamente con la punta del gotero.
- Si están usando otras gotas para los ojos se debe esperar un intervalo mínimo de 5 minutos para la aplicación del Ripasudil.
- Se debe evitar aplicar el medicamento cuando tenga puestos lentes de contacto blandos.
- Si olvida una dosis, aplíquela lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada y continúe con su horario regular de dosificación. No aplicar dos dosis a la vez.
- No dejar de aplicar el medicamento sin orden del médico tratante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

- **Cuál es la relevancia clínica de la modesta reducción de la presión intraocular (1,5-2 mmHg), aunado a los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia como hiperemia conjuntival mayor en el**

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



brazo de ripasudil (ripasudil-timolol 65.4% versus placebo 5.8% y ripasudil-latanoprost 55.9% versus placebo 8.7%).

- Allegar estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento que permitan evidenciar eficacia para reducir las complicaciones de glaucoma.
- Justificar por qué no presenta estudios preclínicos completos.

Así mismo, la Sala recomienda al interesado demostrar la equivalencia entre su producto y la del producto del cual se allegan los soportes para la demostración de seguridad y eficacia.

**3.1.1.2. CABOMETYX 20 mg
CABOMETYX 40 mg
CABOMETYX 60 mg**

Expediente : 20151264
Radicado : 20181189530 / 20191039967
Fecha : 05/03/2019
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 20mg de Cabozantinib (S)-malato
Cada tableta contiene 40mg de Cabozantinib (S)-malato
Cada tableta contiene 60mg de Cabozantinib (S)-malato

Forma farmacéutica:

Comprimidos recubiertos

Indicaciones:

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

- en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado.
- en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Contraindicaciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con Cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de Cabozantinib debe interrumpirse en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con Cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib. No se debe administrar Cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de Cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con Cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de Cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib. Durante el tratamiento con Cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de Cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cabozantinib. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de Cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Cabozantinib. El tratamiento con Cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de Cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con Cabozantinib. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de Cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza Cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de Cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando Cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición plasmática de Cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con Cabozantinib.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de

MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento son: hipertensión, diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), embolia pulmonar, fatiga e hipomagnesemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) incluyeron: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, apetito disminuido, SEPP, disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, peso disminuido, dispepsia, y estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas con el uso de Cabozantinib en el CCR avanzado

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		absceso	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Trastornos endócrinos	hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	deshidratación, disminución del apetito, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia	deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	neuropatía periférica sensitiva, disgeusia cefalea, mareos,		convulsiones
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus	
Trastornos vasculares	hipertensión	embolia pulmonar	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor bucal, boca seca	pancreatitis, dolor en la zona superior del abdomen, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides	fístula anal
Trastornos hepatobiliares			hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular, piel seca, alopecia, cambios de color del pelo	prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad, espasmos musculares, artralgia		osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	edema periférico	
Investigaciones	peso disminuido, ALT, AST y ALP séricas elevadas, bilirrubina en sangre elevada, creatinina elevada, aumento de triglicéridos, disminución de leucocitos, hiperglicemia, hipoglicemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, GGT aumentada, amilasa elevada, colesterol elevado en sangre, lipasa elevada		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		herida complicada	
--	--	-------------------	--

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo.

Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con Cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de



un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con Cabozantinib.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de Cabozantinib

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

No se notificaron casos de SLPR en los estudios METEOR O CABOSUN, pero se ha notificado la incidencia de SLPR en otros estudios clínicos con Cabozantinib.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de Cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de Cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y Cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de Cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de Cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con Cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de Cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de Cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H2, y antiácidos) con Cabozantinib.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que Cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con Cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de Cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de Cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de Cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Posología

El tratamiento con Cabometyx® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Cabometyx® es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Cabometyx® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common terminology criteria for adverse events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de Cabometyx® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de Cabometyx®.

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de Cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis recomendada de Cabozantinib es de 40 mg una vez al día. Los pacientes se deben monitorizar para posibles reacciones adversas y se debe considerar el ajustar o interrumpir la dosis, en caso necesario. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000705 emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191039967
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191039967
- Información para el paciente allegado mediante radicado No. 20191039967

CONCEPTO: Revisada y analizada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 20mg de Cabozantinib (S)-malato

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta contiene 40mg de Cabozantinib (S)-malato

Cada tableta contiene 60mg de Cabozantinib (S)-malato

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos

Indicaciones:

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

En cuanto a la indicación en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado, la sala recomienda negar por cuanto lo allegado es un estudio clínico fase II que no permite establecer su real utilidad.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo, indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con Cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con Cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de Cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con Cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de Cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib. No se debe administrar Cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

Complicaciones en la cicatrización

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de Cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía dental. La decisión de reiniciar el tratamiento con Cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión con la utilización de Cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Cabozantinib. Durante el tratamiento con Cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de Cabozantinib se debe reducir en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de Cabozantinib. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de Cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Cabozantinib. El tratamiento con Cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de Cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con Cabozantinib. La administración de Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de Cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SLPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza Cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de Cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando Cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de Cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de Cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con Cabozantinib.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de



MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento son: hipertensión, diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP), embolia pulmonar, fatiga e hipomagnesemia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) incluyeron: diarrea, hipertensión, fatiga, AST elevada, ALT elevada, náuseas, apetito disminuido, SEPP, disgeusia, recuento de plaquetas disminuido, estomatitis, anemia, vómitos, peso disminuido, dispepsia, y estreñimiento. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%), indicación no aprobada en Colombia, comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan en la Tabla según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas con el uso de Cabozantinib en el CCR avanzado

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		absceso	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia		
Trastornos endócrinos	hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	deshidratación, disminución del apetito, hiperglicemia, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia	deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	neuropatía periférica sensitiva, disgeusia cefalea, mareos,		convulsiones
Trastornos del oído y el laberinto		tinnitus	
Trastornos vasculares	hipertensión	embolia pulmonar	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disfonía, disnea, tos		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor bucal, boca seca	pancreatitis, dolor en la zona superior del abdomen, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides	fístula anal
Trastornos hepatobiliares			hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis	prurito	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutáneo	acneiforme, erupción, erupción maculopapular, piel seca, alopecia, cambios de color del pelo		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	dolor en una extremidad, espasmos musculares, artralgia		osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia	edema periférico	
Investigaciones	peso disminuido, ALT, AST y ALP séricas elevadas, bilirrubina en sangre elevada, creatinina elevada, aumento de triglicéridos, disminución de leucocitos, hiperglicemia, hipoglicemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, GGT aumentada, amilasa elevada, colesterol elevado en sangre, lipasa elevada		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		herida complicada	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg una vez al día por vía oral en los estudios pivotales en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo, indicación no aprobada en Colombia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), indicación no aprobada en Colombia, se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con Cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de Cabozantinib.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con Cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), indicación no aprobada en Colombia, no se notificaron casos de fístulas.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con Cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), indicación no aprobada en Colombia, la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con Cabozantinib.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de Cabozantinib.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se notificaron casos de SLPR en los estudios METEOR O CABOSUN, pero se ha notificado la incidencia de SLPR en otros estudios clínicos con Cabozantinib.

Interacciones:

Efecto de otros medicamentos sobre Cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de Cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de Cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y Cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de Cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de Cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con Cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de Cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de Cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H2, y antiácidos) con Cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que Cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de Cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con Cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de Cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de Cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

A causa de la elevada unión a proteínas plasmáticas de Cabozantinib es posible que se produzca interacción con warfarina por desplazamiento de las proteínas plasmáticas. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban Cabozantinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Posología

El tratamiento con Cabometyx® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de Cabometyx® es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con Cabometyx® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios. Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common terminology criteria for adverse events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de Cabometyx® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1, reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de Cabometyx®.
---	--

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de Cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis recomendada de Cabozantinib es de 40 mg una vez al día. Los pacientes se deben monitorizar para posibles reacciones adversas y se debe considerar el ajustar o interrumpir la dosis, en caso necesario. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 3,3 del PGR se considera que:

- Los datos y documentación entregada dan respuesta a lo solicitado. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Cabozantinib es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.3. DELSTRIGO® TABLETAS

Expediente : 20160000
Radicado : 20191048166
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de Lamivudina, y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Contraindicaciones:

Delstrigo® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Delstrigo®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Delstrigo® está contraindicada en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a lamivudina.

Precauciones y advertencias:

Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Delstrigo® no está aprobada para el

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de Delstrigo®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con Delstrigo®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de Delstrigo®.

Debe evitarse Delstrigo® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con Delstrigo®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria antes de iniciar el tratamiento con Delstrigo® y periódicamente durante el tratamiento con Delstrigo®.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de Delstrigo® se excretan principalmente por el riñón. Delstrigo® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Delstrigo® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de Delstrigo®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anormalidades óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Administración conjunta con Otros Productos

Delstrigo® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente Delstrigo® con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. Delstrigo® no debe administrarse con Pifeltro® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de Delstrigo® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea Pifeltro® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de Pifeltro® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron Delstrigo® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/ tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de Delstrigo® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anormalidades de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con Pifeltro® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, Delstrigo® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N=364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba	3%	4%	3%	1%

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	del valor basal				
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal.					

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.

Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

Los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48.

Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (Pifeltro® - DRV+r y Delstrigo® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-Pifeltro® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-Pifeltro® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8). *Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con Delstrigo® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia del Tratamiento (Delstrigo® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del 95%)*	Valor de P de Dos Colas
	N = 364	N = 364		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps†
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps†
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a Eventos Adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [Diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de DELSTRIGO, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DESLTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, - 10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, - 17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (DELSTRIGO n = 26 y PI + ritonavir n = 13).					
Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último					



valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (DELSTRIGO n = 4 y PI + ritonavir n = 2).

* El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue $<0,0001$.

† No especificado previamente para la prueba de hipótesis.

Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de Delstrigo®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF.

Interacciones:

Delstrigo® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, Delstrigo® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de Delstrigo® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Delstrigo®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de Delstrigo® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.
Agentes antifúngicos azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifún- gicos azólicos	El uso concomitante de Delstrigo® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben Delstrigo® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
Otros Agentes		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.		

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Delstrigo®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos> hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra Delstrigo® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

Delstrigo® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (tenofovir DF).

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Delstrigo® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Delstrigo®, debe tomar Delstrigo® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

Insuficiencia Renal

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Debido a que Delstrigo® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir Delstrigo®.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Co-administración con Rifabutina

Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de Pifeltro® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191048166
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191048166

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de Lamivudina, y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina, tenofovir u otro inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido.

Contraindicaciones:

Delstrigo® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Delstrigo®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes

Precauciones y advertencias:

Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. Delstrigo® no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de Delstrigo®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con Delstrigo®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de Delstrigo®.

Debe evitarse Delstrigo® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con Delstrigo®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria antes de iniciar el tratamiento con Delstrigo® y periódicamente durante el tratamiento con Delstrigo®.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de Delstrigo® se excretan principalmente por el riñón. Delstrigo® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

Interacciones Farmacológicas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución al recetar Delstrigo® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de Delstrigo®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anomalías óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Administración conjunta con Otros Productos

Delstrigo® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente Delstrigo® con otros medicamentos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. Delstrigo® no debe administrarse con Pifeltro® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de Delstrigo® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea Pifeltro® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de Pifeltro® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron Delstrigo® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/ tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de Delstrigo® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anormalidades de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con Pifeltro® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, Delstrigo® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N=364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥ 1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥ 3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 3-4	≥ 10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

Los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48.

Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (Pifeltro® - DRV+r y Delstrigo® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1

Acta No. 07 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-Pifeltro® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-Pifeltro® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: Delstrigo® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8). *Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con Delstrigo® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

			Diferencia del Tratamiento (Delstrigo® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del	Valor de P de Dos
	Delstrigo® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			95%)*	Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps [†]
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps [†]
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a Eventos Adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes) vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [Diferencia de tratamiento - 3.4%, valor de p 0.012].

Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de DELSTRIGO, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DESLTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



					10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (DELSTRIGO n = 26 y PI + ritonavir n = 13). Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiente después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (DELSTRIGO n = 4 y PI + ritonavir n = 2). * El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001. † No especificado previamente para la prueba de hipótesis.					

Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de Delstrigo®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF.

Interacciones:

Delstrigo® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, Delstrigo® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de Delstrigo® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de Delstrigo® y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Delstrigo®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de Delstrigo® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® aproximadamente 12

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

		horas después de la dosis de Delstrigo®.
Agentes antifúngicos azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de Delstrigo® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben Delstrigo® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
Otros Agentes		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio		
*La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.		
Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vías metabólicas y de eliminación conocidas.

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Delstrigo®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos> hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra Delstrigo® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

Vía de administración: Oral

**Dosificación y Grupo etario:
General**

Delstrigo® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

Pacientes Adultos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El régimen de dosificación recomendado de Delstrigo® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Delstrigo®, debe tomar Delstrigo® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de Delstrigo® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

Insuficiencia Renal

Debido a que Delstrigo® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir Delstrigo®.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Delstrigo® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Co-administración con Rifabutina

Si Delstrigo® se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de Pifeltro® aproximadamente 12 horas después de la dosis de Delstrigo®.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el Inserto, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustado al presente concepto.

Revisada la versión 3 del plan de gestión del riesgo-PGR de DELSTRIGO® TABLETAS, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgo sobre los riesgos potenciales que contemple la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe justificar el carácter de nueva entidad química del principio activo Doravirina del producto de la referencia con respecto a los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

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

3.1.1.4. ORKAMBI

Expediente : 20150805
Radicado : 20181182806 / 20191048432
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Lloreda & Cia S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 200mg de Lumacaftor + 125mg de Ivacaftor

Cada comprimido recubierto contiene 100mg de Lumacaftor + 125mg de Ivacaftor

Forma farmacéutica:

Comprimido recubierto

Indicaciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lumacaftor/ivacaftor está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR.

Contraindicaciones:

Reacción alérgica a Lumacaftor, Ivacaftor o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

Las anomalías en la función hepática, incluida la enfermedad hepática avanzada, pueden estar presentes en pacientes con FQ. La descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, se ha reportado en pacientes con FQ con cirrosis preexistente con hipertensión portal que reciben lumacaftor/ivacaftor. Use lumacaftor/ivacaftor con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si lumacaftor/ivacaftor se usa en estos pacientes, se los debe monitorear de cerca después del inicio del tratamiento y la dosis debe reducirse.

Eventos hepatobiliares

Se han notificado elevadas transaminasas en pacientes con FQ, incluidos algunos que recibieron lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estas elevaciones se han asociado con elevaciones concomitantes en la bilirrubina sérica total.

Debido a que no se puede excluir una asociación con lesión hepática, se recomiendan evaluaciones de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar lumacaftor/ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Para los pacientes con un historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar una monitorización más frecuente.

En caso de elevación significativa de ALT o AST, con o sin bilirrubina elevada [ALT o AST > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST > 3 veces el LSN con bilirrubina > 2 veces el LSN], dosificación con lumacaftor/ivacaftor debe suspenderse y las pruebas de laboratorio deben seguirse de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y riesgos de reanudar la administración de dosis.

Eventos respiratorios

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos respiratorios (por ejemplo, molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes durante el inicio del lumacaftor/ivacaftor en comparación con los que recibieron placebo.

Estos eventos han llevado a la interrupción de la droga y pueden ser graves, particularmente en pacientes con un porcentaje previsto de FEV1 (ppFEV1) <40. La experiencia clínica en pacientes con ppFEV1 <40 es limitada y se recomienda una monitorización adicional de estos pacientes durante el inicio del tratamiento.

Efecto sobre la presión arterial

Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La presión arterial debe controlarse periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de opacidades de lentes no congénitas sin impacto en la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. Aunque otros factores de riesgo estuvieron presentes en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible a ivacaftor. Los exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento se recomiendan en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Pacientes después de un trasplante de órgano

Lumacaftor/ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ sometidos a trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lumacaftor/ivacaftor se basa principalmente en los datos combinados de 1108 pacientes con FQ, mayores de 12 años, que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, y que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio en 2 estudios clínicos en Fase 3 de doble-ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2). Un total de 738 pacientes recibió lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 369 pacientes recibieron lumacaftor de 600 mg cada 24 horas en combinación con



ivacaftor de 250 mg cada 12 horas) y 370 pacientes recibieron placebo. De los 1108 pacientes, el 49% eran mujeres y el 99% eran caucásicos.

La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue del 4,2% para los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 1,6% para los pacientes tratados con placebo. Los únicos eventos adversos que dieron lugar a la interrupción en al menos el 0,5% de los pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor fueron aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (0,5%) y eventos hepatobiliares (0,5%).

Las únicas reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y mayores que el placebo fueron eventos hepatobiliares, incluidos 4 reportados como elevaciones de transaminasas, 2 como hepatitis colestásica y 1 como encefalopatía hepática.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y con una frecuencia mayor que el placebo en $\geq 1\%$.

Tabla 4: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en 2 estudios clínicos controlados con placebo, fase 3

Reacción adversa (Término preferido)	Lumacaftor/ivacaftor N=738 [†] (%)	Placebo N=370 (%)
Disnea	103 (14,0)	29 (7,8)
Diarrea	81 (11,0)	31 (8,4)
Náusea	75 (10,2)	28 (7,6)
Respiración anormal	72 (9,8)	22 (5,9)
Dolor orofaríngeo	68 (9,2)	30 (8,1)
Infección del tracto respiratorio superior	61 (8,3)	20 (5,4)
Rinitis	46 (6,2)	18 (4,9)
Flatulencia	44 (6,0)	11 (3,0)
Erupción	41 (5,6)	7 (1,9)
Rinorrea	38 (5,1)	15 (4,1)
Vómito	37 (5,0)	11 (3,0)

[†]369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 h en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h y 369 pacientes recibieron de 600 mg cada 24 h de lumacaftor en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h.



Los datos de seguridad de una extensión de estudio de 96 semanas (Estudio 4) en 1029 pacientes mayores de 12 años que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, fueron consistentes con los Estudios 1 y 2.

Estudios en pacientes de 6 a 11 años

El perfil de seguridad de un estudio de Fase 3, abierto y multicéntrico de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años con FQ que son homocigotos para la mutación F508del-CFTR (Estudio 5) fue similar al observado en los Estudios 1 y 2.

El perfil de seguridad de un estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo de 24 semanas (Estudio 7) en 204 pacientes (103 recibieron lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 101 recibieron placebo) de 6 a 11 años fue similar a lo que se observó en los estudios 1 y 2. Las reacciones adversas que no figuran en la Tabla 4 y que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor con una incidencia $\geq 3\%$ mayor que el placebo incluyeron: tos productiva (17,5% frente a 5,9%), congestión nasal (16,5% vs 7,9%), dolor de cabeza (12,6% vs 8,9%), dolor abdominal superior (12,6% vs 6,9%), y aumento de esputo (10,7% vs 2,0%).

A continuación se detalla información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas de los estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Hepatobiliares

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8 \times$ LSN fue del 0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor, y 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con las transaminasas fue del 5,1% y 4,6% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y aquellos que recibieron placebo, respectivamente. Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor tuvieron eventos adversos graves relacionados con el hígado con elevadas transaminasas, incluyendo 3 con elevación concurrente en la bilirrubina total. Después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor, las pruebas de función hepática volvieron a la referencia o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes. Si bien se encontraron etiologías alternativas, no se puede excluir el potencial de daño hepático asociado con lumacaftor/ivacaftor.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios controlados con placebo de Fase 3, se observó un



empeoramiento de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días posteriores al inicio de la dosificación y se resolvió después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 5), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y $> 3 \times \text{LSN}$ fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total $> 2 \times \text{ULN}$. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó exitosamente después de la interrupción en todos los pacientes con elevaciones de transaminasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo, de 24 semanas en 204 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 7), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y $> 3 \times \text{LSN}$ fue del 1,0%, 4,9% y 12,6% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor y 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total $> 2 \times \text{ULN}$. Dos pacientes en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento permanentemente debido a elevaciones de transaminasas.

Experiencia post-comercialización

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, en pacientes de FQ con cirrosis preexistente, con hipertensión portal que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor.

Eventos respiratorios

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de reacciones respiratorias adversas (p. Ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue de 26,3% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con 17,0% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de estos eventos fue más común en pacientes con pretratamiento más bajo de FEV_1 . Aproximadamente tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento, y en la mayoría de los pacientes los eventos se resolvieron sin interrumpir la dosificación o suspender el tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en gravedad, y no graves.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante un estudio clínico de Fase 3b, abierto, de 24 semanas (Estudio 6) en 46 pacientes mayores de 12 años con enfermedad pulmonar avanzada ($ppFEV_1 < 40$) [media $ppFEV_1$ de 29,1 al inicio (rango: 18,3 a 42,0)], la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2%. En el subgrupo de 28 pacientes que se iniciaron con la dosis completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4% y en los 18 pacientes que se iniciaron con una dosis reducida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas hasta por 2 semanas, y posterior incremento a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que iniciaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente tuvo un evento respiratorio grave, tres pacientes posteriormente redujeron su dosis y tres pacientes interrumpieron el tratamiento. No se observaron eventos respiratorios graves, reducciones de la dosis o interrupciones en los pacientes que se iniciaron a la mitad de la dosis.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas (Estudio 5) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el valor inicial medio de $ppFEV_1$ fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de Fase 3, controlado con placebo, de 24 semanas (Estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (media inicial de $ppFEV_1$ fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en pacientes con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en pacientes con placebo. Se observó una disminución en $ppFEV_1$ al inicio de la terapia durante las evaluaciones espirométricas en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto de la predosis a las 4-6 horas después de la dosis fue de -7,7 en el Día 1 y -1,3 en el Día 15 en pacientes con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la semana 16.

Anormalidades menstruales

Durante estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de eventos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragias, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en pacientes femeninas tratadas con lumacaftor/ivacaftor y 1,7% en mujeres tratadas con placebo. Estos eventos menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en el subconjunto de pacientes mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0%) en comparación con las pacientes que no estaban tomando anticonceptivos hormonales (3,5%). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad, y no graves.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la presión sanguínea

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), se reportaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión arterial (p. Ej., hipertensión, aumento de la presión arterial) en el 0,9% (7/738) de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ningún paciente que recibió placebo.

En pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, el aumento máximo desde el inicio (114 mmHg sistólica y 69 mmHg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 3,1 mmHg y 1,8 mmHg, respectivamente. En pacientes que recibieron placebo, el aumento máximo desde el inicio (114 mmHg sistólica y 69 mmHg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 0,9 mmHg y 0,9 mmHg, respectivamente.

La proporción de pacientes que experimentaron un valor de presión arterial sistólica > 40 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y 1,5% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con 1,6% y 0,5% en pacientes que recibieron placebo.

Interacciones:

Según la exposición y las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacción del medicamento es el mismo para todas las concentraciones y formas de dosificación.

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato sensible de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor en aproximadamente 80%. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia.

Potencial de otros medicamentos para afectar el lumacaftor/ivacaftor

Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A, no afectó la exposición del lumacaftor, pero aumentó la exposición al ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto de inducción de lumacaftor en CYP3A, en estado estable, no se espera que la exposición neta de ivacaftor cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A sea mayor que cuando se administra en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de monoterapia con ivacaftor.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, la dosis debe reducirse.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inhibidores moderados o débiles de CYP3A.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con rifampina, un potente inductor del CYP3A, tuvo un efecto mínimo sobre la exposición del lumacaftor, pero disminuyó la exposición al ivacaftor (ABC) en un 57%. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inductores moderados o débiles de CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afectar otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto de la terapia con lumacaftor/ivacaftor sea una fuerte inducción de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos. No se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

Sustratos de P-gp

Los estudios in vitro indicaron que el lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de la P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. Ej., Digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios in vitro sugieren que el lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



también se ha observado in vitro. Además, los estudios in vitro sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 y disminuir la exposición de los sustratos de CYP2B6 y CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 3 proporciona el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. Se realizaron estudios de interacción con medicamentos en adultos con lumacaftor/ivacaftor y otros medicamentos que pueden administrarse conjuntamente o medicamentos comúnmente utilizados como sondas para estudios de interacción farmacocinética.

Las recomendaciones proporcionadas en "Comentario clínico" en la Tabla 3 se basan en estudios de interacción de fármacos, relevancia clínica o interacciones previstas debido a vías de eliminación. Las interacciones con otros medicamentos que tienen la mayor relevancia clínica se enumeran primero.

Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anti-alérgicos montelukast	↔ LUM, IVA	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra conjuntamente con montelukast.
	↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe emplear una monitorización clínica apropiada, como es razonable, cuando se administre conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia claritromicina o telitromicina en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor debe reducirse a un comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar una alternativa a estos antibióticos, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina.
	↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se debe considerar una alternativa a la eritromicina, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de la eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Anticonvulsivos:		
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivos	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivos. Las exposiciones de ivacaftor y el anticonvulsivo pueden disminuir significativamente, lo que puede reducir la eficacia de ambas sustancias activas.
	↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Antifúngicos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antifúngicos ↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando estos antifúngicos se inicien en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor se debe reducir a comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman estos antifúngicos. No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antifúngicos. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar infecciones fúngicas de avance si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antifúngicos, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol.
	↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; el fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado; sin embargo, se ha observado una reducción modesta en la exposición a fluconazol con inductores potentes	Se puede requerir una dosis más alta de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.
Anti-inflamatorios: ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Es posible que se requiera una dosis más alta de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anti-micobacterianos:		
rifabutina, rifampina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por anti-micobacterianos	
	↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anti-micobacterianos. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
	↔ rifampina, rifapentina	Se puede requerir una dosis más alta de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, que puede reducir su eficacia.
Benzodiazepinas:		
midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA	
	↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona, y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluso los inyectables orales, transdérmicos e implantables, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administran conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizado después de un trasplante de órgano)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores. El uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con trasplante de órgano no ha sido estudiado.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.
Hierbas: Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
Otros medicamentos concomitantes de importancia clínica		
Antiarrítmicos: digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	La concentración sérica de digoxina debe controlarse y la dosis debe ajustarse para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de digoxina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anticoagulantes: warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	La Relación Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) debe controlarse cuando se requiera la administración de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de warfarina.
Antidepresivos: citalopram, escitalopram, sertralina	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides, sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Bloqueadores de H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.
Nota: ↑ = incremento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Basado en estudios clínicos de interacción medicamento-medicamento. Todas las otras interacciones de medicamentos que se muestran son predichas.		

Vía de administración: Uso oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes de 6-11 años:

Dos comprimidos de lumacaftor de 100 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas

Pacientes mayores de 12 años:

Dos comprimidos de lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019000703 emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181182806
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181182806

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., por tanto recomienda negar la evaluación farmacológica. Para la Sala no es clara la relevancia clínica de las diferencias absolutas encontradas en algunas variables, el interesado argumenta haciendo referencia a diferencias relativas que distorsionan la percepción del tamaño del efecto.

El interesado argumenta que tomar el promedio VEF1 en la semana 16 y 24 contribuye a controlar la variabilidad de la respuesta, sin embargo, esto no niega que sobreestima el tamaño del efecto para la semana 24; esto, con los datos de VEF1 en la semanas 72 y 96, sugiere una tendencia a disminuir el efecto con el tiempo, lo que preocupa a la Sala dado que se trata un tratamiento a largo plazo.

El interesado no da una respuesta satisfactoria al hecho de que la dosis de 400 mg permite, de manera consistente un mayor efecto con respecto a dosis de 600 mg. Si fuera un efecto techo se esperaría una respuesta similar para las dos dosis, por tanto, surge la duda si dosis menores a 400 mg puedan ser más eficaces que la de 400 mg.

La Sala considera que hacen falta estudios clínicos que permitan aclarar las dudas con respecto a la eficacia en el largo plazo, a la dosis más adecuada, a la relevancia clínica de las diferencias encontradas y a la identificación de subgrupo de pacientes que puedan tener un mejor beneficio con este medicamento.

3.1.1.5. DELABAXI DELABAXI INYECTABLE

Expediente : 20156997
Radicado : 20181266267
Fecha : 05/04/2019
Interesado : Eurofarma Colombia SAS

Composición:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Forma farmacéutica:
Tableta recubierta
Polvo liofilizado estéril para reconstituir

Indicaciones: Tratamiento de infecciones bacteriales graves en la piel e infecciones estructurales en la piel.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a Delafloxacino u otras fluoroquinolonas

Precauciones y advertencias:

- Reacciones de Hipersensibilidad: Puede ocurrir después de la primer o subsecuentes dosis de Delafloxacino. Descontinúe Delafloxacino al primer signo de irritación en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad.
- Clostridium difficile diarrea asociada: Evalúe si la diarrea ocurre.

Reacciones adversas serias

Tipo RAM: Tendinitis

Frecuencia: Frecuente poco

Descripción:

- Reacciones adversas incapacitantes serias y potencialmente irreversibles
- Tendinitis y ruptura de tendón
- Neuropatía periférica
- Efectos del sistema nervioso central
- Reacciones de hipersensibilidad
- Clostridium difficile- Diarrea asociada

Reacciones adversas no serias

Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron nausea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo RAM: Nauseas

Frecuencia:

Descripción: Las reacciones adversas más comunes en pacientes tratados con Baxdela fueron nausea (8%), diarrea (8%), dolor de cabeza (3%), aumentos de transaminasa (3%), y vómitos (2%). Desordenes cardiacos: taquicardia sinusal, palpitaciones y bradicardia. Desordenes del laberinto y oído: zumbido, vértigo. Desordenes del ojo: visión borrosa. Desordenes generales y lugar de administración: extravasación, hematomas por extravasación, incomodidad, edema, eritema, irritación, dolor, flebitis, hinchazón, trombosis

Interacciones:

Tipo: Medicamento

Descripción: La administración oral de Delafloxacino con antiácidos contienen aluminio o magnesio, sucralfato, cationes metálicos (hierro), con multivitamínicos contienen hierro o zinc, con formulaciones contienen cationes divalentes o trivalentes como tabletas tamponadas de didanosina para suspensión oral o polvo pediátrico para solución oral, pueden substancialmente interferir con la absorción de Delafloxacino, resultando en concentraciones sistémicas más bajas que las deseadas.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo etario: personas igual o mayores de 18 años

Cantidad: 450

Unidad de medida: mg

Cada: 12

Unidad de tiempo: Hora(s)

Vía de administración: Oral

Indicaciones especiales: Sin indicación especial

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.1.6. PIQRAY 50mg (Alpelisib) tabletas recubiertas
PIQRAY 150mg (Alpelisib) tabletas recubiertas
PIQRAY 200mg (Alpelisib) tabletas recubiertas**

Expediente : 20159988
Radicado : 20191048057
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

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

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alpelisib es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica) Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos (véase el

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apartado REACCIONES ADVERSAS). Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado. Reacciones cutáneas severas Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM), en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En el estudio de fase III, se notificó SSJ y EM en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de SSJ, de EM o de necrólisis epidérmica tóxica (NET). Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, la administración de Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de SSJ, de NET o de EM, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Hiperglucemia Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 – 250 mg/dl), 3 (GPA >250 – 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso). En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA1c ≥6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días). En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d. En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió sus valores iniciales (normales). En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia.

Neumonitis Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil toxicológico La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto. La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses. La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%). Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray. Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamilttransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant <i>N</i> = 284 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant <i>N</i> = 287 <i>n</i> (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética. ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6 Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para ratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 5 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1- 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 5 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplemento electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant.

Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatoiliar y



secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib ($\leq 15\%$) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4 No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de AUC y de $C_{m\acute{a}x}$ de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA).

Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.		

En las Tablas 2, 3 y 4 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Tabla 2 **Modificación de la dosis y manejo de la hiperglucemia¹**

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>LSN-160 mg/dl) o (>LSN-8,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ .
GPA (>160-250 mg/dl) o (>8,9-13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales. ³ Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.
GPA >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ³ y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
	Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GPA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GPA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda,³ se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda³ (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la GPA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de <500 mg/dl. Si se confirma un valor de GPA >500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Determinar los valores de GPA, HbA1c o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

¹ Los valores de GPA o de glucemia son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia ²	Recomendación
² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos [la filial considerará la pertinencia de incluir esta recomendación]. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el



tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3 (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 3 **Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹**

Grado de severidad de la erupción	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal (SC) con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas.
Grado 2 (10-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico).	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción sea de grado ≤1.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado de severidad de la erupción	Recomendación
(>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

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

Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado. ^{2,3}
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. ²
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray. ³
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	
² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.	
Grado de severidad de la reacción adversa	Recomendación
³ Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray hasta que el grado sea ≤ 1 y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

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

Condición de venta:

Venta bajo fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1. MEPSEVIL® (VESTRONIDASA ALFA) 10MG / 5ML, INYECCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20147214
Radicado : 20181129139 / 20191031258
Fecha : 21/02/2019
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de concentrado contiene 2 mg de Vestronidasa Alfa

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Mepsevii® está indicado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly) en pacientes de cualquier edad.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con tratamientos de reposición enzimática como Mepsevii; por lo tanto, durante la administración de Mepsevii debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.

Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Se recomienda administrar premedicación con antihistamínicos no sedantes (con o sin antipiréticos) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

Es importante administrar Mepsevii conforme al esquema de tasas de infusión recomendadas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se presentan reacciones de hipersensibilidad intensas, suspenda de inmediato la infusión de Mepsevii e instaure un tratamiento adecuado. El manejo de las reacciones de hipersensibilidad deberá basarse en el grado de intensidad de la reacción e incluir la interrupción temporal o permanente de la infusión y/o la administración de otros antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides en el caso de reacciones de leves a moderadas. Considere administrar una infusión rápida de solución salina en caso de hipotensión y oxígeno en caso de hipoxia. Debe observarse a los pacientes durante un mínimo de 60 minutos después de finalizada la infusión de Mepsevii.

Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentarlos. Sopesa los riesgos y beneficios de readministrar Mepsevii tras una reacción de hipersensibilidad intensa.

Compresión de la médula espinal/cervical

La compresión de la médula espinal o cervical es una complicación conocida y grave de la MPS VII. Durante el tratamiento de reposición enzimática pueden producirse lesiones de la médula espinal a causa de la mejor movilidad del cuello y la columna vertebral. Deberá monitorearse a los pacientes con MPS VII que reciban Mepsevii para detectar signos y síntomas de compresión de la médula espinal o inestabilidad del cuello, tales como dolor del cuello o la espalda, debilidad de las extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria y fecal. Deberá buscarse inmediatamente un tratamiento clínico adecuado.

Dieta restrictiva en sodio

Este medicamento contiene 39.4 mg de cloruro de sodio por vial y se administra en una solución de 9 mg/mL (0.9%) de cloruro de sodio para infusión. Esto deberá tomarse en consideración durante la dilución del producto para los pacientes que lleven una dieta con control del sodio o para aquellos que padezcan insuficiencia cardíaca congestiva y tengan restricciones en la ingestión total de agua y sodio.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas se basó en la exposición de 23 pacientes de 5 meses a 25 años de edad que participaron en 4 ensayos clínicos; los pacientes recibieron Mepsevii en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentes observadas en 4 ensayos clínicos de pacientes tratados con Mepsevii fueron: reacción anafilactoide (13%); urticaria (13%); hinchazón del lugar de la infusión* (13%); extravasación del lugar de la infusión (8.7%); prurito (8.7%); diarrea (8.7%), y exantema (8.7%). No hubo muertes ni suspensiones del tratamiento a causa de reacciones adversas a lo largo de hasta 3 años y 2 meses de duración del tratamiento.

*Dentro de la frecuencia de la hinchazón del lugar de la infusión se incluye una reacción adversa de hinchazón periférica, ya que el evento se clasificó como un problema con el catéter intravenoso.

Interacciones:

No se ha realizado ningún estudio de interacción. Vestronidase alfa es una proteína humana recombinante y su acción enzimática se lleva a cabo dentro del lisosoma; no se prevé que interactúe con ningún otro medicamento.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Mepsevii es de 4 mg/kg de peso corporal, administrados por infusión intravenosa cada 2 semanas.

Para reducir a un mínimo el riesgo de que surjan reacciones de hipersensibilidad, debe administrarse un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión. Debe evitarse realizar una infusión en pacientes que tengan una enfermedad respiratoria o febril aguda en ese momento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016272 emitido mediante Acta No. 15 de 2018, numeral 3.2.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 del 03/2018
- Información para prescribir versión 01 del 03/2018

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se despejan las dudas sobre el balance de eficacia y seguridad, ya que no presenta de acuerdo con lo solicitado en el Acta No. 15 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.2 nuevos resultados o actualizaciones de los estudios UX003-CL202 y UX003-CL202 y que el interesado afirma estarán disponibles en el tercer trimestre del presente año, por tanto, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. REUMAB

Expediente : 20134762
Radicado : 2017144401 / 20181009410 / 20181227039 / 20181258318 /
20191040186
Fecha : 06/03/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Reliance Life Sciences Pvt. LTD

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg/0.8mL

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg/0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos: Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME).

Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME. Artritis psoriática y artritis temprana.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

Tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa. Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Pediatría: Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato. Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Acta No. 07 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis relacionada con entesitis: Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

En adultos: Hidradenitis supurativa: Adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos, en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

El Adalimumab está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otra infección severa (tal como sepsis o infecciones oportunistas) y en case de fallas moderadas a severas del corazón (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Riesgo de infección por legionella y listeria•

Los bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .

La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Episodios Neurológicos: Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Reacciones adversas:

Aunque los bloqueadores de TNF son generalmente bien tolerados, la existencia de cualquier inconveniente para el uso

De estos agentes debe considerarse antes del comienzo de la terapia. La terapia Antagonista de TNF se asocia comúnmente con la inducción de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA

Anticuerpos; Sin embargo, el lupus inducido por TNF no es muy común. La afectación cutánea, Renal y cerebral puede ocurrir más frecuentemente que el lupus clásico inducido por fármacos.

Los efectos secundarios más comunes de estas terapias son las reacciones en el lugar de la inyección subcutánea (El eritema local y la hinchazón suelen desaparecer dentro de las 24 h, y pueden ser disminuido por los antihistamínicos), o reacciones de infusión con infliximab;

No es necesario detener el tratamiento y estos efectos secundarios no interfieren con la eficacia de los fármacos. Desarrollo de Anticuerpos antiquméricos fármaco - humanos (HACA, infliximab) o anticuerpos humanos anticuerpos antihumanos (HAHA, etanercept / adalimumab) es un problema para las terapias de TNF.

La incidencia de la producción de HACA a infliximab es aproximadamente del 10% y aparece asociada con menores concentraciones séricas de infliximab y una incidencia ligera a las reacciones de infusión.

La terapia concomitante con dosis bajas de MTX disminuyó la aparición de este anticuerpo. El menor desarrollo de anticuerpos HAHA se ha observado en respuesta al etanercept con una incidencia de aproximadamente el 5%. El tratamiento con anti-TNF- α puede utilizarse en pacientes con VIH sin enfermedad avanzada con enfermedad reumática asociada

El uso de bloqueadores de TNF- α en pacientes con HBV o HCV se asoció con una transaminitis transitoria, pero parecía ser seguro en general.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, los efectos secundarios más comunes de Adalimumab son reacciones en el lugar de la inyección.

Adalimumab aumenta el riesgo de infecciones graves poco frecuentes. Existe un doble riesgo de Infecciones por el uso de adalimumab. No debe utilizarse durante los períodos de infección activa.

Su complicación infecciosa más notable es la reactivación de la tuberculosis. El screening de Tuberculosis debe estar de acuerdo con las normas del país y pueden o no incluir la prueba de proteína derivada o radiografía de tórax. Los hongos profundos y otras infecciones graves y atípicas pueden también ser promovidas por el adalimumab.

Se ha asociado con poca frecuencia a erupciones cutáneas.

Los efectos secundarios raros incluyen: empeoramiento o inicio de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de tipo lupus,

La promoción del linfoma, las citopenias médicamente significativas y el empeoramiento de Esclerosis múltiple / enfermedad neurológica. Se ha informado de pancitopenia y

Transaminas con el uso de adalimumab, lo que sugiere que el monitoreo de pruebas de laboratorio en sangre, el recuento de la función hepática, al menos intermitentemente es útil. En pacientes con cualquiera de los anteriores problemas, su uso debe ser cuidadosamente considerado.

En el estudio clínico de (adalimumab), se notificaron 72 eventos adversos. La proporción de pacientes que recibieron adalimumab vs referencia fue de 4 a 1. Este es el cuadro resumen de los eventos adversos que se presentaron en el estudio clínico.

Sistema Corporal	Término	Número de eventos
Sujetos con al menos un evento adverso		32 (38.10%) 72
Desordenes de la sangre y sistemas linfáticos		3 (3.57%) 3
	Anemia	1 (1.19%) 1
	Leucocitosis	1 (1.19%) 1

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	Pancitopenia	1 (1.19%) 1
Enfermedades cardiacas		2 (2.38%) 2
	Infarto del miocardio	1 (1.19%) 1
	Taquicardia	1 (1.19%) 1
Enfermedades del oído y laberinto		1 (1.19%) 1
	Vértigo	1 (1.19%) 1
Enfermedades del ojo		1 (1.19%) 1
	Ojo seco	1 (1.19%) 1
Enfermedad gastrointestinal		4 (4.76%) 4
	Gastritis	1 (1.19%) 1
	Úlcera en labio	1 (1.19%) 1
	Gastritis reflujo	1 (1.19%) 1
	Estomatitis	1 (1.19%) 1
Enfermedad general y condiciones en el sitio de administración		7 (8.33%) 11
	Reacción en el sitio de inyección	1 (1.19%) 1
	Hinchazón local	1 (1.19%) 1
	pirexia	5 (5.95%) 9
Infecciones e Infestaciones		15 (17.86%) 23
	Sinusitis aguda	1 (1.19%) 2
	Apendicitis	1 (1.19%) 1
	Celulitis	1 (1.19%) 1
	Fiebre por dengue	1 (1.19%) 2
	Eritema induratum	1 (1.19%) 1
	Gastroenteritis	1 (1.19%) 1
	Herpes zoster	1 (1.19%) 1
	Sepsis neutropenica	1 (1.19%) 1
	Tuberculosis pulmonar	1 (1.19%) 2
	Infección del tracto respiratorio	1 (1.19%) 2
	Tuberculosis	1 (1.19%) 1
	Infección del tracto respiratorio superior	1 (1.19%) 2
	Infección del tracto urinario	4 (4.76%) 6
Investigaciones		1 (1.19%) 2

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Aumento de alanina aminotransferasa	1 (1.19%) 2
	Incremento transaminasas	2 (2.38%) 3
Enfermedades del metabolismo y nutrición		5 (5.95%) 9
	Diabetes mellitus	2 (2.38%) 4
	Dislipidemia	1 (1.19%) 2
	Hiperuricemia	1 (1.19%) 2
	Deficiencia de vitamina D	1 (1.19%) 1
Enfermedades de tejidos conectivos y musculoesqueléticos		1 (1.19%) 2
	Dolor de cuello	1 (1.19%) 2
Desordenes psiquiátricos		1 (1.19%) 2
	ansiedad	1 (1.19%) 1
	Depresión	1 (1.19%) 1
Desordenes urinarios y renales		2 (2.38%) 4
	Nefrolitiasis	1 (1.19%) 2
	Nefropatía urinaria	1 (1.19%) 2
Desordenes del mediastino y torácicos		2 (2.38%) 2
	Tos	1 (1.19%) 1
	Disnea	1 (1.19%) 1
Desordenes de la piel y tejidos		2 (2.38%) 3
	Masa de la piel	1 (1.19%) 1
	urticaria	1 (1.19%) 1

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia.

Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

No hay suficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso simultáneo de (adalimumab) y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica

Para adultos, 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otras modificaciones de la enfermedad.

Pueden administrarse concomitantemente. Se utiliza para la artritis reumatoide de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con metotrexato en artritis psoriásica (PSA) y espondilitis anquilosante (AS).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman metotrexato concomitante pueden derivar beneficios adicionales de aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana.

Dosis pediátrica habitual para la artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada en pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso como se muestra a continuación. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, AINEs y / o analgésicos pueden continuar durante el tratamiento con Reumab (adalimumab).

Tabla de Dosis para artritis juvenil idiopática

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10Kg a 15Kg	10mg cada semana siguiente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



15 a 30Kg	20mg cada semana siguiente (20mg en jeringa prellenada)
≥30Kg	40mg a la semana siguiente

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) de menos de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

Dosis habitual de adultos para la enfermedad de Crohn

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15).
- Dosis de mantenimiento: dos semanas después (día 29) - Comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. Azatioprina, 6- Mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento si es necesario. No se ha establecido tratamiento más allá de un año en la enfermedad de Crohn.

Dosis pediátrica habitual para la enfermedad de Crohn (6 años de edad y mayores)

El régimen de dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (CD) se basa en el peso corporal como se muestra a continuación:

Tabla Dosis en pacientes pediátricos a partir de los 6 años para enfermedad de Crohn.

Paciente pediátrico	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (Día 29)
17Kg a 40Kg	80mg en el día 1 (administrado como dos inyecciones de 40mg en un día); y 40mg dos semanas después (en día 15)	20mg cada semana siguiente
≥40Kg	160mg en día 1 (administrado como 4 inyecciones al día por	40mg cada semana siguiente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	dos días consecutivos); y 80mg dos semanas después (en día 15) (administrado como dos inyecciones de 40mg en un día)	
--	--	--

Dosis habitual de adultos para la colitis ulcerosa

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15)
- Dosis de mantenimiento: Dos semanas después (Día 29): Comience una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. La azatioprina, la 6-mercaptopurina (6-MP) o el MTX pueden continuar durante el tratamiento si es necesario. El tratamiento en la colitis ulcerosa sólo debe continuar en pacientes con evidencia de remisión clínica de ocho semanas (Día 57) de la terapia.

Psoriasis de placa

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis en placas es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados una vez cada semana, comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab en la psoriasis de placa crónica moderada a severa más allá de un año no se ha evaluado.

Consideraciones generales para la administración

AdaliRel (adalimumab) está diseñado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse AdaliRel (adalimumab) si un médico determina que es apropiado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en pacientes subcutáneos.

Técnica de inyección.

La solución en la jeringa precargada debe ser cuidadosamente inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si se encuentran partículas y decoloraciones el producto no debe utilizarse.

AdaliRel (adalimumab) no contiene conservantes; Por lo tanto, las porciones no utilizadas del medicamento restante de la jeringa deben ser desechadas. La cubierta

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la aguja de la jeringa contiene caucho seco (látex), que no debe ser manipulado por personas sensibles a esta sustancia.

Los pacientes que usen la jeringa precargada deben recibir instrucciones para inyectar la cantidad completa en la jeringa (0,8 ml), que proporciona 40 mg de AdaliRel (adalimumab), de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

Se debe instruir a los pacientes (15 kg a <30 kg) que usan la jeringa pre-llenada pediátrica o sus cuidadores para que inyecten la cantidad completa en la jeringa (0,4 ml), que proporciona 20 mg de AdaliRel (adalimumab), según la Indicaciones proporcionadas. Los sitios de inyección deben ser rotados y las inyecciones nunca deben administrarse en áreas donde la piel esté blanda, magullada, roja o dura.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010471 emitido mediante Acta No. 10 de 2018, numeral 3.2.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181227039
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181227039

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que:

El interesado no allego los resultados de las variables del estudio clínico hasta la semana 34. Anuncia alcance para entregar en diciembre no allegado.

Presenta los criterios para el tamaño de la muestra tasa ACR20 para el producto de referencia 70% y para el producto de investigación 51%, dice que la diferencia es del 15% pero se encuentra por encima del 25%.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad, lo cual se detallara en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, se recomienda negar puesto que de acuerdo con la información allegada se considera que, los datos y documentación entregada por el titular no dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido.

Adicionalmente, la Sala considera que la información anexada no tiene un índice que permita localizar los anexos referidos en la carta de presentación de la respuesta al auto.

**3.2.2. ZIRABEV ® 100 MG/ 4 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
ZIRABEV ® 400 MG/ 16 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20159173
Radicado : 20191036213
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Zirabev® agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Zirabev®, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.
- Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).
- Zirabev® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.
- Zirabev® en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Hipersensibilidad a los productos obtenidos en células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Embarazo.

Zirabev® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el Zirabev® y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o declarados) en el archivo del paciente.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar una perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar al recibir un tratamiento con bevacizumab. El proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo de perforación gastrointestinal en pacientes con carcinoma metastásico del colon o el recto, por lo que se debe ser cuidadoso al tratar a dichos pacientes. Haber recibido radiación constituye un factor de riesgo de perforación GI en pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente, y todas las pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.

Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

Aquellas pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab para el cáncer de cuello uterino metastásico, persistente o recurrente tienen mayor riesgo de que se produzca una fístula entre la vagina y cualquier parte del tubo digestivo (fístula gastrointestinal-vaginal). Haber recibido radiación es un factor de riesgo importante para el desarrollo de una fístula GI-vaginal, y todas las pacientes con fístula GI-vaginal tenían antecedentes de radiación. La recurrencia del cáncer en la zona que se había sometido a radiación es un factor de riesgo importante adicional para el desarrollo de una fístula GI-vaginal.

Fístula no GI

Los pacientes pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas al recibir un tratamiento de bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de manera permanente en pacientes que poseen una fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de grado 4 [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos]. La información disponible sobre la administración continua de bevacizumab a pacientes con otras fístulas es limitada. En los casos de fístulas internas que no se produzcan en el tubo digestivo, se debe considerar la interrupción de Zirabev®.

Complicaciones en la cicatrización de heridas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevacizumab podría afectar de manera adversa el proceso de cicatrización de una herida. Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de heridas, incluidas las complicaciones anastomóticas, con resultado mortal. La terapia no debe iniciarse hasta al menos 28 días después de una cirugía mayor o una vez que la herida quirúrgica esté completamente curada. Para aquellos pacientes que presentaron complicaciones de cicatrización de heridas durante la terapia, esta debe suspenderse hasta que la herida esté completamente cicatrizada. La terapia debe suspenderse en caso de una intervención quirúrgica programada. Pocas veces se ha reportado fascitis necrotizante, incluidos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los pacientes que presentan fascitis necrotizante, y se debe iniciar de inmediato un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se observó una mayor incidencia de hipertensión en pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Los datos sobre la seguridad clínica indican una probabilidad de que la incidencia de hipertensión es dosis dependiente. Se debe controlar de manera adecuada la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. No se posee información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de iniciar el tratamiento. Durante la terapia, generalmente se recomienda el monitoreo de la presión arterial. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló correctamente con un tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación del paciente afectado. No se recomienda la administración de diuréticos para tratar la hipertensión en pacientes que reciben un régimen de quimioterapia basado en cisplatino. Zirabev® se debe interrumpir de manera permanente si no es posible controlar la hipertensión significativa desde el punto de vista médico con un tratamiento antihipertensivo, o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se ha informado en situaciones raras que algunos pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab desarrollaron signos y síntomas que concuerdan con SERP, un trastorno neurológico raro, que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diagnóstico de SERP requiere la confirmación mediante una imagen cerebral, preferiblemente una imagen por resonancia magnética (IRM). En los pacientes que desarrollan SERP, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción de la terapia con Zirabev®. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener mayor riesgo de desarrollar proteinuria al recibir un tratamiento con bevacizumab. Hay evidencias que indican que la proteinuria de cualquier grado [Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.3) de los Estados Unidos] podría estar relacionada con la dosis. Se recomienda el monitoreo de la proteinuria mediante el análisis de orina con tira reactiva antes de la terapia y durante la misma. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta un 1,4% de los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolia arterial

En los ensayos clínicos, la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales, como el accidente cerebrovascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) e infarto de miocardio (IM), fue mayor en pacientes que recibían bevacizumab en combinación con la quimioterapia, en comparación con aquellos que recibían quimioterapia sola.

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. Se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente en pacientes que desarrollan una reacción tromboembólica arterial.

Tromboembolismo venoso

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar una reacción tromboembólica venosa, como embolia pulmonar, durante el tratamiento con bevacizumab. Las

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que reciben tratamiento con bevacizumab combinado con paclitaxel y cisplatino para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico podrían tener mayor riesgo de un evento tromboembólico venoso. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortal (grado 4), incluyendo embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Se debe monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes que sufrieron una reacción tromboembólica $\leq$ grado 3 (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab corren más riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada a un tumor. Se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® de forma permanente en aquellos pacientes con sangrado de grado 3 o 4 durante el tratamiento con Zirabev® (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC) que no recibieron tratamiento fueron excluidos de los ensayos clínicos con bevacizumab, en función de los procedimientos del diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas. Por lo tanto, no se ha evaluado de manera prospectiva el riesgo de hemorragia del SNC en dichos pacientes, en ensayos clínicos aleatorizados (consulte la sección 4.8 “Reacciones adversas”). Se debe monitorear a los pacientes en búsqueda de signos y síntomas de sangrado del SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev® en los casos de sangrado intracraneal. No existe información relacionada con el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en pacientes que reciben dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolia antes de comenzar la terapia con bevacizumab, dado que dichos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener cuidado antes de iniciar el tratamiento en dichos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante la terapia no parecieron tener un aumento de tasa de sangrado grado 3 o superior, al recibir un tratamiento de dosis completa de warfarina y bevacizumab simultáneamente (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico que reciben tratamiento con bevacizumab podrían estar en riesgo de desarrollar hemorragia pulmonar/hemoptisis seria y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis (>2,5 mL de sangre roja) reciente no se deben tratar con Zirabev®.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se informaron reacciones relacionadas con la ICC en ensayos clínicos. Los hallazgos varían de disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta ICC sintomática, que requiere tratamiento u hospitalización. Se debe tener cuidado al tratar con Zirabev® a pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como preexistencia de enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardiaca congestiva. La mayoría de los pacientes que presentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas, radioterapia previa en la pared torácica izquierda u otros factores de riesgo de la ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas por primera vez, no se observó un aumento de la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina más bevacizumab, comparado con el tratamiento con antraciclinas únicamente. La ICC de grado 3 o mayor fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron bevacizumab combinado con quimioterapia, comparados con aquellos que recibieron quimioterapia sola. Estos datos concuerdan con los resultados observados en pacientes de otros estudios de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3)

Neutropenia e infecciones

Se observó un aumento en los índices de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) en pacientes tratados con alguno de los regímenes de quimioterapia mielotóxica más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola. Este se observó principalmente en combinación con terapias basadas en el uso de platino o taxanos para el tratamiento de CPNM, y en combinación con paclitaxel y topotecán para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión

Los pacientes podrían estar en riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión. Se recomienda observar detenidamente al paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado para tratamiento. Si se produce una reacción, se deberá interrumpir la infusión del medicamento e iniciar un tratamiento médico apropiado. No está justificada la medicación previa sistemática.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se informaron casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido un tratamiento con bifosfonatos intravenosos antes o simultáneamente, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Debe tenerse precaución cuando se administra Zirabev® y bifosfonatos intravenosos de manera simultánea o secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar la realización de un examen dental y tomar medidas preventivas adecuadas antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®. De ser posible, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos en pacientes que se hayan tratado o se estén tratando con bifosfonatos intravenosos.

Administración intravítrea

Zirabev® no está indicado para la administración intravítrea.

Trastornos oculares

Se han informado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares serias después de la administración intravítrea no aprobada de bevacizumab, formulada a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Entre estas reacciones se incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana, y hemorragia de la conjuntiva. Algunas de estas reacciones tuvieron como resultado varios grados de pérdida de la visión, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos posteriores a la administración intravítrea

Se ha demostrado una reducción de la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) después de la terapia intravítrea contra el VEGF. Se han informado reacciones adversas sistémicas como hemorragia no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica y fertilidad

Bevacizumab podría impedir la fertilidad en mujeres (consulte las secciones Restricciones de administración durante el embarazo y la lactancia y Reacciones

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas). Por lo tanto, se deben analizar las estrategias de preservación de la fertilidad con aquellas mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Zirabev®.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años que han recibido Bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

Los pacientes que reciben bevacizumab más quimioterapia y que tienen antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o son mayores de 65 años corren más riesgos de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan pacientes con Zirabev®. En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), leucopenia de grado 3 a 4, trombocitopenia, neutropenia, proteinuria, diarrea y fatiga en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta seis meses después de finalizarlo).

Embarazo

No existen datos de ensayos clínicos sobre la administración de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva, incluidas malformaciones (consulte la sección Precauciones relacionadas con los

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). Se sabe que la inmunoglobulina G (IgGs) atraviesa la placenta, y se prevé que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, por lo que se sospecha que provoca malformaciones de nacimiento serias cuando se lo administra durante el embarazo. Los casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterapia embriotóxica conocida se observaron en el entorno de la poscomercialización. Bevacizumab está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna humana. Como la IgG materna se excreta a través de la leche y bevacizumab puede dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad), las mujeres deben interrumpir la lactancia durante la terapia y no amamantar por al menos seis meses después de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en animales han demostrado que bevacizumab podría ocasionar un efecto adverso en la fertilidad de las mujeres (consulte la sección Precauciones relacionadas con los efectos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad y fertilidad). En un ensayo de fase III con tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, un subestudio realizado en mujeres premenopáusicas ha demostrado una incidencia superior de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo con bevacizumab comparado con el grupo de control. Después de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en la mayoría de los pacientes. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de bevacizumab se basa en los datos de más de 5700 pacientes con diversas neoplasias malignas, predominantemente tratados con bevacizumab combinado con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más serias fueron las siguientes:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es mucho más frecuente en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico.
- Tromboembolia arterial.

Las reacciones adversas que se observaron con más frecuencia en los distintos ensayos clínicos con pacientes que recibían bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica indican que es probable que la incidencia de hipertensión y proteinuria en el tratamiento con bevacizumab sea dosis dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia, se determinó que éstas tenían una relación causal con Bevacizumab a través de:

- Incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5).
- Estudios de seguridad post-autorización.
- La notificación espontánea.
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves.

En ambas Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

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

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1: Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia ^a .	Anemia, linfopenia.				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos.	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipoxia,				Hipertensión pulmonar ^a , perforación del tabique nasal ^a

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación Gastrointestinal ^{b,d} , perforación intestinal, obstrucción intestinal de íleo, fístulas rectovaginales ^d , trastorno gastrointestinal ^e				Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel.	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad, muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

a Para más información, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

b Los términos representan un grupo de eventos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis Absceso a,b, infección, infección en				Fascitis necrosante c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular, síncope, coma				Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva a,b, Tromboembolismo (arterial)				
Trastornos vasculares	Hipertensión a,b	Hemorragia a,b, Tromboembolismo (arterial)				Microangiopatía trombótica renal b,c
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis a,b, embolia pulmonar, neumonía				Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales				Perforación gastrointestinal a,b, Úlcera gastrointestinal c, Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas b,d, Dermatitis exfoliativa,	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, fístula a,b, debilidad muscular				Osteonecrosis de la mandíbula b,c
Trastornos renales y		Proteinuria a,b				
Trastornos del aparato reproductor y de		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica a,b
Trastornos congénitos, familiares y						Anomalías fetales a,c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia, fatiga,	Dolor, letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el titular como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 2 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para



Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de las reacciones adversas serias seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Bevacizumab se ha asociado con casos graves de perforación gastrointestinal. Se han informado perforaciones gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón de células no escamosas no pequeñas, hasta 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer ovárico, y hasta 2,7% (incluidas las fístulas gastrointestinales y abscesos) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG- 0240), se informaron perforaciones GI (todos los grados) en 3,2% de los pacientes, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación en la pelvis. La presentación de esos eventos varió en tipo y severidad, desde aire libre observado en la radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, hasta perforación intestinal con absceso abdominal y resultado mortal. En algunos casos, se presentó inflamación intraabdominal subyacente, debido a una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada con la quimioterapia.

Se informó un resultado mortal en aproximadamente un tercio de los casos serios de perforaciones gastrointestinales, que representa 0,2% a 1% de todos los pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos de bevacizumab, se informaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se informaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fístula GI-vaginal en el estudio GOG-0240

En un ensayo realizado con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístula GI-vaginal fue de 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y 0,9% en los pacientes del grupo de control, de los cuales todos tenían antecedentes de radiación anterior en la zona de la pelvis. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo que recibió tratamiento con bevacizumab y quimioterapia fue mayor que en las pacientes con recurrencia en la zona que se había sometido a radiación anteriormente (16,7%) comparados con aquellas pacientes que no habían recibido radiación o sin recurrencia en la zona que se había sometido a radiación (3,6%). Las frecuencias correspondientes del grupo de control que recibieron quimioterapia sola fueron 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Las pacientes que desarrollan fístulas GI-vaginales también pueden desarrollar obstrucciones intestinales y necesitar intervención quirúrgica y ostomía derivativa.

Fístula no GI

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de fístula, incluidas reacciones que provocan la muerte. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (GOG-240), se informó que 1,8% de las pacientes que recibieron tratamiento con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control tenían fístulas vaginales no gastrointestinales, vesicales o fístulas del tracto genital femenino. Se observaron informes infrecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas en áreas de cuerpo además del tubo gastrointestinal (p. ej., fístula broncopleurales y biliar) con diferentes indicaciones. También se informaron fístulas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones se informaron en diversos puntos temporales durante el tratamiento, desde una semana a más de 1 año a partir del inicio de la administración de bevacizumab, y la mayoría de estas se produjeron en el plazo de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab podría afectar de manera adversa la cicatrización de heridas, los pacientes que se sometieron a una cirugía mayor en el plazo de los últimos 28 días se excluyeron de participar en ensayos clínicos de fase III. En ensayos clínicos de carcinoma metastásico del colon o el recto, no se observó un mayor riesgo de sangrado posoperatorio ni complicaciones en la cicatrización de heridas en los pacientes que se sometieron a una cirugía importante 28 a 60 días

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. Se observó un aumento de la incidencia de sangrado posoperatorio o complicación en la cicatrización de heridas en el plazo de 60 días después de una cirugía mayor si el paciente recibía tratamiento con bevacizumab en el momento de la cirugía. La incidencia varió entre 10% (4/40) y 20% (3/15). Se informaron complicaciones serias de la cicatrización de las heridas, incluyendo complicaciones de una anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace mortal. En ensayos de cáncer de mama localmente recurrente y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,1% de los pacientes que recibían bevacizumab en comparación con hasta 0,9% de los pacientes de los grupos de control (NCI-CTCAE v.3). En ensayos clínicos de cáncer ovárico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3 a 5 en hasta 1,8% de los pacientes del grupo de bevacizumab en comparación con hasta 0,1% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia general de hipertensión (todos los grados) alcanzó hasta el 42,1% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 14% en los grupos de control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los CTC del NCI en pacientes que recibían bevacizumab varió de 0,4% a 17,9%. Se produjo hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta 1,0% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,2% de los pacientes que se trataron con la misma quimioterapia como monoterapia. En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en 77,3% de los pacientes que recibían bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con 14,3% de los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. El porcentaje de hipertensión de grado 3 fue de 60,0% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con 11,7% en los pacientes que se trataron con erlotinib como monoterapia. No hubo eventos hipertensión de grado 4 o 5. Generalmente, se controló la hipertensión de forma adecuada con antihipertensivos administrados por vía oral como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez, derivó en la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización. Se informaron casos muy poco frecuentes de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. El riesgo de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión relacionada con bevacizumab no se vinculó con las características iniciales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible

Se informaron casos poco frecuentes de pacientes que se trataron con bevacizumab y presentaron signos y síntomas que son coherentes con SERP, un trastorno neurológico poco común. La manifestación de este trastorno puede incluir convulsiones, cefaleas, alteración del estado mental, distorsión de la vista o ceguera cortical con o sin hipertensión asociada. La manifestación clínica de SERP a menudo es no específica; por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere la confirmación por medio de imágenes cerebrales, preferentemente con una IMR. En los pacientes que presentan SERP, se recomiendan la detección precoz de los síntomas y el tratamiento inmediato de los síntomas específicos que incluye el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión severa no controlada) además de la interrupción de la terapia con bevacizumab. Normalmente, los síntomas se resuelven o mejoran en el plazo de unos días después de la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes experimentaron algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bevacizumab en los pacientes que anteriormente presentaron SERP. En los ensayos clínicos, se informaron 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no recibieron confirmación radiológica por medio de IMR.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se informó proteinuria en el rango de 0,7% a 54,7% de pacientes que recibían bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió de clínicamente asintomática y transitoria, y de proteinuria leve a síndrome nefrótico, y la gran mayoría fue proteinuria de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se informó proteinuria de grado 3 en hasta 10,9% de los pacientes tratados. Se informó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda evaluar si hay presencia de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Zirabev®. En la mayoría de los ensayos clínicos los niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h derivaron en la suspensión de la administración de bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de sangrado de Grado 3 a 5 según NCI-CTCAE v.3, osciló entre 0,4% y 6,9% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con hasta 4,5% en los grupos de control que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron reacciones de sangrado de grado 3 a 5 en hasta 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 4,6% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán. Las reacciones hemorrágicas que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas con el tumor (consultar a continuación) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragia asociada con el tumor

Principalmente, se observó hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general en ensayos clínicos de pacientes que padecían Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo posibles incluyen histología de las células escamosas, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, terapia con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, ubicación central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que demostraron correlaciones de relevancia estadística con el sangrado fueron la terapia con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM de histología de células escamosas conocidas o tipo de células mixtas con histología predominante de células escamosas se excluyeron de los ensayos siguientes de fase III, mientras que se incluyó a los pacientes con histología tumoral desconocida. En pacientes con CPNM, a excepción de aquellos con histología predominante de células escamosas, se observaron reacciones de todo grado con una frecuencia de hasta 9,3% cuando se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 5% en los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. Se observaron reacciones de grado 3 a 5 en hasta 2,3% de los pacientes que se trataron con bevacizumab con quimioterapia en comparación con <1% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (NCI-CTCAE v.3). Es posible que se produzca hemorragia/hemoptisis pulmonar mayor o general de repente y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares serias tuvieron un desenlace mortal. Se informaron hemorragias gastrointestinales, que incluyeron sangrado rectal y melena, en pacientes con cáncer colorrectal, y se evaluaron como hemorragias asociadas con

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tumor. Además, rara vez se observó hemorragia asociada con el tumor en otros tipos y ubicaciones tumorales, incluidos los casos de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC. No se evaluó de manera prospectiva la incidencia de sangrado del SNC en pacientes con metástasis del SNC sin tratar que recibieran bevacizumab en ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos tumorales, 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron sangrado del SNC (todos de grado 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) que no se expusieron a bevacizumab. En dos estudios consecutivos en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se informó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 sujetos que se trataron con bevacizumab (1,2%) al momento del análisis de seguridad intermedio (NCI-CTCAE v.3). En todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea en hasta 50% de los pacientes que se trataron con bevacizumab. Estas fueron más comúnmente epistaxis de grado 1 según la NCI-CTCAE v.3 que duró menos de cinco minutos, se resolvió sin intervención médica y no fue necesario cambiar el régimen de tratamiento de bevacizumab. Los datos de seguridad clínica indican que la incidencia de la hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Además, se presentaron reacciones menos comunes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o vaginal.

Tromboembolia

Tromboembolia arterial: Se observó un aumento de la incidencia de las reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes que se trataron con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia arterial alcanzó hasta el 3,8% en los grupos que recibían bevacizumab en comparación con hasta 2,1% en los grupos de control con quimioterapia. Se informaron desenlaces mortales en 0,8% de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con 0,5% de los pacientes que recibieron quimioterapia como monoterapia. Se informaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta 2,7% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,5% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monoterapia. Se informó infarto de miocardio en hasta 1,4% de los pacientes que se trataron con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta 0,7% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia. En un ensayo clínico que evaluó la administración de bevacizumab en combinación con ácido 5-fluoruroacil/folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para recibir el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en 11% (11/100) de los pacientes en comparación con 5,8% (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolia venosa: La incidencia de las reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron la quimioterapia de control como monoterapia. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis. En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia general de las reacciones de tromboembolia venosa osciló entre 2,8% y 17,3% en los pacientes que se trataron con bevacizumab en comparación con entre 3,2% y 15,6% en los grupos de control. Se informaron reacciones tromboembólicas venosas de grado 3 a 5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta 7,8% de los pacientes que se trataron con quimioterapia y bevacizumab en comparación con hasta 4,9% de los pacientes que se trataron con quimioterapia como monoterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico). En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron eventos de tromboembolia venosa de grado 3 a 5 en hasta 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta 7,0% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y cisplatino. Es posible que los pacientes que experimentaron una reacción tromboembólica venosa tengan un mayor riesgo de recurrencia si reciben bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a la quimioterapia como monoterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, pero se produjeron principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuatro ensayos de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico, se informó ICC de grado 3 o mayor (versión 3.0 de los CTCAE del NCI) en hasta 3,5% de los pacientes que se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta 0,9% de los pacientes en los grupos de control. Para los pacientes del estudio AVF3694g que recibieron antraciclinas de manera concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o mayor para los grupos respectivos de bevacizumab y de control fueron similares a aquellas de los otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina y bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Asimismo, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de todo grado fueron similares entre los grupos que recibieron antraciclina + bevacizumab (6,2%) y antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que padecían ICC durante los ensayos con cáncer de mama metastásico (cMm) demostraron una mejora de los síntomas y/o la función del ventrículo izquierdo después de recibir terapia médica adecuada. En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron a los pacientes con ICC preexistente de grado II a IV según el NYHA (New York Heart Association). Por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas y/o radiación de la pared torácica puede ser un factor de riesgo de padecer ICC. Se observó un aumento de la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes cuando recibieron bevacizumab con una dosis de doxorubicina acumulativa mayor de 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC estuvo por encima de la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo que recibió R-CHOP y bevacizumab. Estos resultados indican que se debe considerar la observación clínica de cerca con evaluaciones cardiacas adecuadas para los pacientes que se exponen a dosis acumulativas de doxorubicina mayores de 300 mg/m² en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones de infusión

En algunos ensayos clínicos, se informaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron quimioterapia como

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monoterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta 5% en los pacientes que se trataron con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico (estudio GOG-0240), se informaron infecciones de grado 3 a 5 en hasta 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta 13% de los pacientes que se trataron con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia/fertilidad ovárica

En NSABP C-08, un ensayo de fase III de bevacizumab en tratamientos adyuvantes de pacientes con cáncer de colon, la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea que dura 3 meses o más, el nivel de hormona folículo estimulante (FSH) ≥ 30 mLU/mL y una prueba de embarazo de betagonadotropina coriónica humana (β -HCG) en suero con resultado negativo se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Se informaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en 2,6% pacientes en el grupo de mFOLFOX-6 en comparación con 39% de los pacientes de grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. Luego de interrumpir el tratamiento con bevacizumab, se recuperó la función ovárica en 86,2% de estas mujeres en evaluación. Se desconocen los efectos en la fertilidad a largo plazo del tratamiento con bevacizumab.

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Es posible que la disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteína en la orina se asocien con el tratamiento con bevacizumab. En los ensayos clínicos, se produjeron las siguientes alteraciones en los resultados de laboratorio de grado 3 y 4 en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del índice internacional normalizado (INR). Los ensayos clínicos demostraron que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (entre 1,5 y 1,9 veces el nivel inicial), con o sin proteinuria, se relacionan con la administración de bevacizumab. El aumento

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado de la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de las manifestaciones clínicas de deterioro renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años se asoció con un aumento del riesgo de padecer reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones más frecuentes que se observaron en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia de grado 3 a 4 y trombocitopenia (NCI-CTCAE v.3), y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todo grado en comparación con aquellos pacientes de ≤65 años cuando se trataron con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces mayor en pacientes de >65 años que en el grupo de pacientes más jóvenes (<65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente al platino, también se informaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión, y se produjeron en al menos 5% más en el grupo que recibió CT+BV para los pacientes que se trataron con bevacizumab de ≥65 años de edad en comparación con los pacientes que se trataron con bevacizumab de <65 años. No se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones, incluidas perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes adultos mayores (>65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con aquellos de ≤65 años que se trataron con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab incorporado a la radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioblastoma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recientemente diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con aquel que se observó en otros tipos tumorales en adultos tratados con bevacizumab. En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar actual contra rhabdomyosarcoma y sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con aquel que se observó en adultos tratados con bevacizumab. Bevacizumab no está aprobado para

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



su administración en pacientes menores de 18 años. En informes de bibliografía publicada, se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años de edad tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en el entorno de poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrotizante, normalmente secundaria a las complicaciones de cicatrización de las lesiones, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (raro).
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones de infusión con las manifestaciones simultáneas posibles siguientes: disnea/dificultad para respirar, sofoco/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación del oxígeno, dolor de pecho, escalofríos intensos y náuseas/vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con o sin la administración concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Reacciones Adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Se informaron casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados, entre ellos, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron procedimientos dentales invasivos.
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab como monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterapéuticos embriotóxicos conocidos.

Estudios Clínicos Comparativos con Zirabev®

Los resultados del programa de ensayos clínicos de Zirabev® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Zirabev® y Avastin®.

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones de relevancia clínica de la quimioterapia administrada de forma concomitante con la farmacocinética de bevacizumab en función de los resultados de los análisis de la farmacocinética poblacional. No existieron diferencias de relevancia estadística ni relevancia clínica en la depuración de bevacizumab en pacientes que recibieron bevacizumab como monoterapia en comparación con pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de bevacizumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones de relevancia clínica de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o las quimioterapias con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (según la medición de platino libre y total) y cisplatino administrados de forma simultánea. No es posible llegar a una conclusión sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma metastásico de células renales, se informó anemia microangiopática hemolítica (AMAH) en 7 de 19 pacientes que se trataron con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg por día). La AMAH es un trastorno hemolítico que puede manifestarse con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, se observaron hipertensión (incluida la crisis hipertensiva), aumento de creatinina y síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes. Todos estos hallazgos fueron reversibles después de la interrupción de la administración de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapia a base de platino o taxano

Se observaron aumentos de las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia severa (incluidas algunas muertes) principalmente en pacientes tratados con terapias a base de platino o taxano en el tratamiento de CPNM.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con bevacizumab

No se llevaron a cabo estudios de interacciones. No se deben administrar anticuerpos monoclonales EGFR para el tratamiento de mCRC en combinación con la quimioterapia que contiene bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con mCRC indican que la administración de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se asocia con una disminución en la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ingles) y/o la supervivencia global (OS, por sus siglas en ingles), y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab y quimioterapia como monoterapia.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en ingles)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”. Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 5 mg/kg o 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Zirabev® se administra junto con la quimioterapia a base de platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se demostró el beneficio clínico en pacientes con CPNM con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea de CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

Se deben llevar a cabo análisis sobre la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con Zirabev® en combinación con erlotinib. Es importante elegir una metodología bien validada y robusta para evitar determinaciones con resultados que sean falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Zirabev® en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas por medio de infusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev® junto con erlotinib hasta la progresión de la enfermedad.

Para obtener detalles sobre la posología y el método de administración de erlotinib, consultar la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer de células renales metastásico y/o avanzado (mRCC, por sus siglas en inglés)

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovarios

Tratamiento de primera línea: Zirabev® se administra junto con carboplatino y paclitaxel hasta 6 ciclos de tratamiento, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad, o durante un máximo de 15 meses, o hasta la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes sensibles a platino: Zirabev® se administra en combinación con carboplatino o gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos, o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciclos, seguidos de la administración continua de Zirabev® como único agente hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de las enfermedades recurrentes resistentes a platino: Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes agentes: paclitaxel, topotecán (semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 10 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 2 semanas. Cuando se administra Zirabev® en combinación con topotecán (administrado los días 1 a 5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev® es de 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de Cuello Uterino

Zirabev® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev® como infusión intravenosa es 15 mg/kg del peso corporal administrada una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores: No se requiere un ajuste de la dosis.

Pacientes con deterioro renal: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático: No se ha evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con deterioro hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones “Reacciones adversas”, “Propiedades farmacodinámicas” y “Propiedades Farmacocinética”. Sin embargo, no se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe un uso relevante de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, de recto, de pulmón, de ovario, de cuello uterino y de riñón.

Método de administración

La dosis inicial se debe administrar por infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos es bien tolerada, todas las infusiones subsiguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar por vía intravenosa directa o bolo.

La reducción de la dosis por reacciones adversas no es recomendada. Si se indica, la terapia debe interrumpirse de manera permanente o suspenderse temporalmente, según se describe en la sección “Precauciones generales”.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para obtener instrucciones sobre la disolución del medicamento antes de su administración, consulte la sección 6.6. No se deben administrar ni mezclar las infusiones de Zirabev® con soluciones de glucosa o dextrosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6 “Precauciones generales: Precauciones especiales para desechar el medicamento y otro tipo de manipulación”.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0
- Información para prescribir CDSv2.0_17Ene2019+_SPC_v1.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, revisada la versión 0.3 del PGR, se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos descritos, con el fin de proteger y promover la salud de la población.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.4.1.1. ACECNOU 2 G

Expediente : 20084155
Radicado : 20191028401
Fecha : 18/02/2019
Interesado : Faes Farma S.A.S.

Composición:

Cada sobre contiene 3,754g de Fosfomicina trometamol equivalente a 2g de Fosfomicina base.

Forma farmacéutica: Polvo

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas. Infecciones urinarias ost-operatorias. Profilaxis y terapia de la cistitis postcoital. Profilaxis de las infecciones del tracto urinario en las intervenciones quirúrgicas y de las maniobras diagnósticas instrumentales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Su administración en casos de embarazo y lactancia se hará evaluando el riesgo/beneficio y bajo directo control médico. En caso de paciente con diabetes mellitus se debe tener en cuenta que el producto contiene azúcar.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018

Nuevas indicaciones:

Cistitis Bacteriana Aguda, episodios agudos de cistitis bacteriana recurrente, síndrome de vejiga uretral bacteriana aguda, uretritis no específica bacteriana. Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo). Infecciones postoperatorias del tracto urinario. Prevención de las infecciones del tracto urinario después de una operación quirúrgica y de prácticas transuretrales diagnósticas.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo (Fosfomicina trometamol) o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina (Clcr) < 10 ml/min). Pacientes sometidos a hemodiálisis. Los niños menores de 12 años (sobres de 3 g).

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes de la administración de Fosfomicina se investigará en el paciente la posible existencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad a la Fosfomicina. Durante el tratamiento con Fosfomicina pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad que potencialmente amenazan la vida, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo Fosfomicina nunca debe administrarse de nuevo y necesita tratamiento médico adecuado. Se informó de la diarrea asociada a antibióticos, con el uso de casi todos los agentes antibacterianos incluyendo Fosfomicina y puede variar en severidad de la diarrea leve a colitis fatal. La diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o con la presencia de sangre, durante o después del tratamiento con Acecnou (incluso varias semanas después del tratamiento), puede ser sintomático de la enfermedad causada por *Clostridium difficile* (CDAD). Por lo tanto es importante considerar este diagnóstico en pacientes en los que ha habido diarrea grave durante o después del tratamiento con Acecnou. Si CDAD se sospecha o confirma, se debe iniciar el tratamiento apropiado

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente. Los medicamentos anti-peristálticos están contraindicados en esta situación clínica.

Insuficiencia renal: el aclaramiento de creatinina es mayor de 10 ml/min, las concentraciones urinarias de Fosfomicina permanecen efectivas durante 48 horas después de una dosis normal.

Información importante sobre algunos de los ingredientes: Acecnou contiene sacarosa: utilizar con precaución en pacientes con intolerancia hereditaria para la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, sacarasa-isomaltas; utilizar con precaución en pacientes con diabetes o que siguen una dieta baja en calorías. Acecnou contiene sacarina.

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos secundarios más comunes que se producen después de tomar una dosis única de Fosfomicina trometamol implican el tracto gastrointestinal; causando principalmente diarrea. Estos efectos generalmente son autolimitados en duración y se resuelven espontáneamente.

Nuevas interacciones

La administración concomitante de metoclopramida reduce la absorción oral de Fosfomicina. Otros fármacos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden producir efectos similares.

La administración concomitante de antiácidos o sales de calcio induce una reducción de los niveles de las concentraciones en plasma y orina de Fosfomicina. La comida puede retrasar la absorción del principio activo de Acecnou, resultante ligera disminución de los niveles plasmáticos máximos y concentraciones urinarias. Por lo tanto es preferible tomar el medicamento con el estómago vacío o 2-3 horas después de las comidas.

Los problemas específicos relacionados con la alteración del INR. Numerosos casos de aumento de la actividad de los antagonistas de la vitamina K han sido reportados en pacientes tratados con antibióticos. Los factores de riesgo incluyen infección severa o inflamación, la edad y la mala salud general. En estas circunstancias, es difícil determinar si la alteración de INR es debido a la enfermedad infecciosa o su tratamiento. Sin embargo, algunas clases de antibióticos son más a menudo implicados y, en particular: las fluoroquinolonas, macrólidos, ciclinas, cotrimoxazol y algunas cefalosporinas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que sustenten la indicación Bacteriuria asintomática significativa (el embarazo), por cuanto no allega información clínica que la sustente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado en reacciones adversas debe mantener “En algunos casos se han presentado náusea, pirosis y diarrea. Con menos frecuencia se han observado reacciones alérgicas con rash cutáneo. En general, estos efectos indeseables se resuelven de modo espontáneo, rápidamente, sin intervenciones terapéuticas específicas y particulares. Raras veces han sido señaladas reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia”.

3.4.1.2 BALANCED SALT SOLUTION B.S.S.

Expediente : 24068
Radicado : 20191040701
Fecha : 06/03/2019
Interesado : Laboratorios Alcon De Colombia S.A.

Composición:

Cada bolsa por 500 ml contiene 150mg de Cloruro de Magnesio Hexahidratado, 3200mg de Cloruro de Sodio, 375mg de Cloruro de Potasio, 240mg de Cloruro de Calcio Dihidratado, 850mg de Citrato de Sodio Dihidratado, 1950mg de Acetato de Sodio Trihidratado.

Forma farmacéutica: Solución Estéril para Irrigación

Indicaciones:

Irrigación de los tejidos oculares durante procedimientos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado 20191040701
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20191040701

Nuevas indicaciones:

Para uso como solución de irrigación intraocular durante un proceso quirúrgico que involucre perfusión ocular con una duración máxima esperada de menos de 60 minutos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Esta solución de irrigación se debe usar de acuerdo con el formato estándar para cada procedimiento quirúrgico. Siga las instrucciones del paquete de administración específico que se va a usar. Retire la envoltura externa. Limpie y desinfecte el tapón de hule usando una tela con alcohol estéril. Inserte el pico asépticamente en la bola a través del área objetivo del tapón de hule. Permita que el fluido se mueva y retire el aire del tubo antes de que comience la irrigación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias:

- No usar para inyección o infusión intravenosa.
- No usar a menos que la envoltura externa esté intacta y la bolsa no esté dañada
- Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por el especialista oftalmólogo.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.
- No use si el producto está coloreado o contiene algún precipitado.
- Sólo para usarse en un solo paciente. El contenido de esta bolsa no debe ser usado en más de un paciente.
- El uso de aditivos con esta solución puede causar descompensación corneal.
- Esta solución no contiene conservadores, el contenido no utilizado se debe desechar.

Precauciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abra solo en condiciones asépticas.

Estudios sugieren que las soluciones de irrigación que son iso-osmóticas con fluidos acuosos normales se deben usar con precaución en pacientes diabéticos que han sido sometidos a vitrectomía debido a que se han observado cambios en el cristalino. Han habido reportes de opacidad corneal y edema después de la cirugía ocular donde se usó BSS.

Nuevas reacciones adversas:

La irrigación o cualquier otro trauma puede ocasionar inflamación corneal o queratopatía bulosa. Se han reportado reacciones inflamatorias post-operatorias así como incidentes de edema corneal y descompensación corneal.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto allegado mediante radicado 20191040701**
- **Información para prescribir allegada mediante radicado 20191040701**

Nuevas indicaciones:

Para uso como solución de irrigación intraocular durante un proceso quirúrgico que involucre perfusión ocular con una duración máxima esperada de menos de 60 minutos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Esta solución de irrigación se debe usar de acuerdo con el formato estándar para cada procedimiento quirúrgico. Siga las instrucciones del paquete de administración específico que se va a usar. Retire la envoltura externa. Limpie y desinfecte el tapón de hule usando una tela con alcohol estéril. Inserte el pico asépticamente en la bola a través del área objetivo del tapón de hule. Permita que el fluido se mueva y retire el aire del tubo antes de que comience la irrigación.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias:

- No usar para inyección o infusión intravenosa.
- No usar a menos que la envoltura externa esté intacta y la bolsa no esté dañada
- Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica por el especialista oftalmólogo.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia ni durante la lactancia, a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.
- No use si el producto está coloreado o contiene algún precipitado.
- Sólo para usarse en un solo paciente. El contenido de esta bolsa no debe ser usado en más de un paciente.
- El uso de aditivos con esta solución puede causar descompensación corneal.
- Esta solución no contiene conservadores, el contenido no utilizado se debe desechar.

Precauciones:

Abra solo en condiciones asépticas.

Estudios sugieren que las soluciones de irrigación que son iso-osmóticas con fluidos acuosos normales se deben usar con precaución en pacientes diabéticos que han sido sometidos a vitrectomía debido a que se han observado cambios en el cristalino.

Ha habido reportes de opacidad corneal y edema después de la cirugía ocular donde se usó BSS.

Nuevas reacciones adversas:

La irrigación o cualquier otro trauma pueden ocasionar inflamación corneal o queratopatía bulosa. Se han reportado reacciones inflamatorias post-operatorias así como incidentes de edema corneal y descompensación corneal.

3.4.1.3. GALVUS MET 50MG / 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 20003706
Radicado : 2017011427 / 20181197177 / 20191026590 / 20191037692
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene 50mg de Vildagliptina y 500mg de Metformina clorhidrato.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- galvus met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (fg <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- galvus met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como galvus met).

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como galvus met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (fg). Los productos que contienen metformina (como galvus met) están contraindicados en pacientes con una fg <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018053722 con el fin de:

Solicitar al despacho que el texto de las indicaciones detallado en el artículo primero de la sección resolutive se ajuste a lo solicitado mediante escrito No. 20181197177, toda vez que la información allí consignada se ajusta a lo aprobado en el registro sanitario del producto de la referencia (Acta 58/2012 numeral 3.3.11.) y contiene el soporte clínico necesario para apoyar una evaluación positiva del balance riesgo/beneficio para el uso del producto de la referencia como terapia inicial en pacientes con DMT2 cuya diabetes no se controla con dieta y ejercicio solamente.

El texto de las indicaciones solicitado para figurar en el acto administrativo es el siguiente:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

GalvusMet está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5., dado que es ampliamente aceptado que la terapia de inicio

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consiste en modificación del estilo de vida a la que se adiciona metformina en caso de no lograr un control adecuado de hemoglobina glicosilada y se considera terapia farmacológica combinada cuando no se logran objetivos de tratamiento con la sola metformina. La Sala reconoce que existe controversia en relación con la terapia combinada de inicio en ciertos pacientes diabéticos tipo II, por ejemplo la asociación americana de diabetes en la guía de tratamiento de 2018 sugiere, con base en consenso de expertos, terapia combinada de inicio en pacientes que con manejo no farmacológico mantienen cifras de hemoglobina glicosilada por encima de 9%.

Adicionalmente, el estudio de soporte de la modificación de la indicación (LMF237A2302) tiene como criterio de inclusión hemoglobina glicosilada mayor al 11%, según se expresa en el portal <https://clinicaltrials.gov/>.

La Sala considera que las indicaciones son únicamente las siguientes:

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

La Sala considera que la indicación “Galvus Met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.”, se encuentra incluido en la indicación uno.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.4.1.4. XIGDUO® XR 5mg/1000 mg
XIGDUO® XR 10mg/1000 mg**

Expediente : 20082695 / 20093349
Radicado : 20191036220 / 20191036222
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 6.15mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5mg de Dapagliflozina) y 1000mg de clorhidrato de Metformina.

Cada tableta recubierta contiene: 12.3 mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de Metformina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- en pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.
- en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- en pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Para el expediente 20082695

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pre - coma diabético

Insuficiencia renal severa ($\text{tvfge} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

Cuadros agudos que pueden alterar la función renal, como:

- deshidratación
- infección severa
- shock

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

- insuficiencia cardíaca o respiratoria
- infarto de miocardio reciente
- shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), el medicamento debe interrumpirse de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal,

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo (5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (vfge continuamente < 45 ml/min/1.73 m² o una depcr continuamente < 60 ml/min) o nefropatía terminal (npt).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con xigduo® y luego periódicamente durante el mismo. Xigduo® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave (vfge < 30 ml/min/1.73 m²) o con nefropatía terminal, por lo que no debe usarse en esta población.

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un aine.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o que presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo este medicamento, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (sglt2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la cad ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de cad son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (lada) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores sglt2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor sglt2 en los pacientes tratados con el inhibidor de sglt2 con cad, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la cad aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores sglt2.

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por tanto, se debe considerar la interrupción temporal de la medicación durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (? 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina ii (ara). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitoria y reversible.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase i-ii de la nyha es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase iii-iv de la nyha.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor sglt2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.

Para el expediente 20093349

Contraindicaciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1.4 mg/dl (mujeres) o $\text{tfge} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o $\text{depccr} < 60 \text{ ml/min}$ depuración anormal de creatinina).
- acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

- no usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.
- indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.
- al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).
- evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia $< 250 \text{ mg/dl}$.
- interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.
- evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- no usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (et4).
- considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con dapagliflozina y metformina hcl (de liberación prolongada).
- suspender tratamiento en caso de embarazo. no usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- no recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.
- no se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
- la experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- no administrar en pacientes con enfermedad hepática.
- no consumir alcohol en exceso.
- interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).
- usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
- no reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- riesgo de desarrollar lesión renal aguda.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto fuente: Doc ID-004009460 versión 1.0
- Información para prescribir Clave 3-2019

Nuevas indicaciones:

Xigduo® XR está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y Metformina es apropiado
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de Dapagliflozina y metformina como tabletas separados
- Xigduo® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.
-
- Xigduo® XR está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.
-
- Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

Dosis recomendada

Xigduo® XR debe ser tomado una vez al día por la noche con alimentos.

La dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día. La dosis de Xigduo® XR debe ser individualizada con base en el régimen actual, la efectividad y tolerabilidad del paciente. Se recomienda la administración de Xigduo® XR una vez al día con la comida de la noche, con titulación de dosis gradual para reducir los efectos colaterales gastrointestinales asociados con la metformina.

En pacientes tratados con metformina, la dosis de Xigduo® XR deberá proporcionar metformina en una dosis ya tomada, o la dosis más cercana adecuada terapéuticamente.

Se le debe informar a los pacientes que las tabletas Xigduo® XR deben ingerirse enteras y nunca deben romperse, cortarse o masticarse. En algunas ocasiones, los

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ingredientes inactivos de Xigduo® XR se eliminarán en las heces como una masa suave e hidratada que puede parecerse a la tableta original.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio de metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de Xigduo se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1. Dosis en pacientes con insuficiencia renal

TFG ml/min	Metformina	Dapagliflozina
60-89	Dosis máxima diaria es 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis según la degradación de la función renal.	Dosis máxima total diaria es 10 mg.
45-59	Dosis máxima diaria es 2000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se debe iniciar dapagliflozina. Dosis máxima total diaria es 10 mg.
30-44	Dosis máxima diaria es 1000 mg. La dosis inicial es como mucho la mitad de la dosis máxima.	No se recomienda dapagliflozina.
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda dapagliflozina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, Xigduo® XR esta contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos y adolescentes

No se han establecido la seguridad y efectividad de Xigduo® XR en pacientes pediátricos y adolescentes.

Pacientes geriátricos

Ya que la metformina se elimina a través del hígado, y debido a que los pacientes adultos mayores son más propensos a tener una función renal disminuida, Xigduo® XR debe utilizarse con precaución conforme incrementa la edad. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Pacientes con riesgo de hipovolemia

- Para pacientes con riesgo de hipovolemia debido a condiciones coexistentes, puede ser adecuada una dosis inicial de dapagliflozina 5 mg.
-
- Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), Xigduo se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs]) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Xigduo y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Xigduo no se debe iniciar en pacientes con TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

La metformina se excreta por el riñón, y la insuficiencia renal de moderada a grave aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Monitorización de la función renal:

Se debe evaluar la función renal:

- Antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces.
- Para la función renal con niveles de TFG < 60 ml/min y en pacientes de edad avanzada, al menos de 2 a 4 veces al año.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Si la función renal cae de forma persistente por debajo de una TFG < 45 ml/min, se debe interrumpir el tratamiento.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

El deterioro de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se recomienda especial precaución en situaciones en las que pueda disminuir la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento con un antihipertensivo o diurético o al comenzar tratamiento con un AINE.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con este medicamento en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que se haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existen experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando este medicamento presentarán resultados positivos para la glucosa en orina.

Administración de medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de Xigduo se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cirugía

Xigduo se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Cambio en la situación clínica de pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

- Debido a que este medicamento contiene metformina, un paciente con diabetes de tipo 2 previamente bien controlada con él que desarrolla valores analíticos alterados o enfermedad clínica (especialmente enfermedad no concreta y mal definida), debe ser evaluado cuanto antes para descartar la presencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos y cetonas en suero, glucemia y, si está indicado, valores de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si aparece cualquier tipo de acidosis, se debe suspender el tratamiento de inmediato e instaurar otras medidas correctoras adecuadas.
- Nuevas reacciones adversas

Efectos no deseados

Se ha demostrado que Xigduo es bioequivalente a dapagliflozina y metformina administradas de forma simultánea. No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Xigduo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dapagliflozina más metformina

Resumen del perfil de seguridad

En un análisis de 5 estudios controlados con placebo de dapagliflozina añadida a la metformina, los resultados de seguridad fueron similares a los del análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios con dapagliflozina controlados con placebo (véase Dapagliflozina, Resumen del perfil de seguridad, a continuación). No se identificaron reacciones adversas adicionales en el grupo de dapagliflozina más metformina en comparación con las notificadas con los componentes individuales. En el análisis conjunto realizado por separado de dapagliflozina añadida a metformina, 623 sujetos se trataron con dapagliflozina 10 mg como añadido a metformina y 523 se trataron con placebo más metformina.

Dapagliflozina

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos de dapagliflozina más metformina, los estudios clínicos de dapagliflozina y los estudios clínicos de metformina controlados con placebo y en la experiencia post-comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas incluidas a continuación se clasifican según la frecuencia y sistema de clasificación de órganos. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<$

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos clínicos con dapagliflozina y metformina de liberación inmediata y datos poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas * b,c Infección del tracto urinario * b, d	Infección por hongos **		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) b		Depleción del volumen b, e Sed **	Cetoacidosis Diabética k,l	Acidosis láctica Déficit de vitamina B12 h,s
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del gusto s Mareos			
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales i,s		Estreñimiento ** Sequedad de boca **		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares					Trastornos de la función hepática [§] Hepatitis [§]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^m			Urticaria [§] Eritema [§] Prurito [§]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espald a [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito g Dislipidemia ^j	Aumento de la urea sanguínea [*] Disminución de peso ^{**}		

- a La tabla muestra los datos de las reacciones adversas hasta 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico, excepto lo marcado con §, para los que las reacciones adversas y las categorías de frecuencia se basan en información de la Ficha Técnica de metformina disponible en la Unión Europea.
- b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente

al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

h El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a una disminución de la absorción de vitamina B12

que muy rara vez podría conducir a déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica).

i Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

j El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol

LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

k Ver sección 4.4

j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

1 La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización con el uso de dapagliflozina. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

** Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Dapagliflozina más metformina

Hipoglucemia

En estudios con dapagliflozina combinada en adición a la metformina, se notificaron episodios menores de hipoglucemia con frecuencias similares en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más metformina (6,9%) y en el grupo de placebo más metformina (5,5%). No se notificaron episodios graves de hipoglucemia. Se hicieron observaciones similares para la combinación de dapagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea de hasta 24 semanas, se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los sujetos que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea. No se notificaron episodios graves de hipoglucemia.

Dapagliflozina

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para estudios de dapagliflozina como adición a metformina o como adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ($< 5\%$) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los episodios graves de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. En un estudio con tratamiento de adición a insulina se observó una mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a insulina de hasta 104 semanas, se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con Dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en $< 0,2\%$ de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con TFGe $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

- En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.
- Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con dapagliflozina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de dapagliflozina y metformina no alteró significativamente la farmacocinética ni de dapagliflozina ni de metformina en personas sanas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No ha habido estudios formales de interacción para Xigduo® XR. Las siguientes declaraciones reflejan la información disponible sobre las sustancias activas individuales.

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Este medicamento puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con Dapagliflozina.

Interacciones farmacocinéticas

Interacciones medicamentosas con dapagliflozina

El metabolismo de dapagliflozina es mediado principalmente por la conjugación glucurónida dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no es un inhibidor de SGLT2.

En los estudios in vitro, ni dapagliflozina ni dapagliflozina 3-O-glucurónido inhibieron CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni indujeron CYP1A2, 2B6 o 3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de medicamentos coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas, y no se espera que los medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas alteren la depuración metabólica de dapagliflozina. Dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glicoproteína-P (P-gp) y dapagliflozina 3-O-glucurónido es un sustrato para el transportador activo OAT3. Dapagliflozina y dapagliflozina 3-O-glucurónido no inhibieron significativamente a los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3. En general, es poco probable que dapagliflozina afecte la farmacocinética de los medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos P-gp, OCT2, OAT1, u OAT3.

Efecto de otros medicamentos en dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en personas sanas, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α -glucosidasa.

Después de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos) o ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó una reducción de 22% y un incremento de 51%, respectivamente, en la exposición sistémica de dapagliflozina, pero sin un efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas para ninguno de estos casos.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no alteró de forma significativa el efecto farmacodinámico de dapagliflozina para incrementar la excreción de glucosa urinaria en personas sanas.

Efecto de dapagliflozina en otros medicamentos

En estudios de interacción realizados en personas sanas, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetania, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

Interacciones medicamentosas con metformina

Medicamentos catiónicos

Los medicamentos catiónicos (p.ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para interactuar

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado dicha interacción entre metformina y cimetidina oral en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa de metformina-climetidina tanto de dosis única como múltiple, con un incremento de 60% en el plasma de metformina pico y concentraciones sanguíneas totales y un incremento de 40% del ABC de metformina plasmática y sanguínea total. No hubo cambio en vida media de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Si bien dichas interacciones siguen siendo teóricas (excepto para cimetidina), se recomienda monitorear de cerca a los pacientes y ajustar la dosis de metformina y/o el medicamento de interferencia en pacientes que estén tomando medicamentos catiónicos que se excretan por medio del sistema de secreción tubular renal proximal.

Gliburida

En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no provocó ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la concentración máxima (C_{max}) de gliburida, pero variaban constantemente. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos tornan incierta la importancia clínica de esta interacción.

Furosemida

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-furosemida de dosis única en personas sanas demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida incrementó la C_{max} plasmática sanguínea de metformina un 22% y el ABC sanguínea un 15%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en la depuración renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción de metformina y furosemida cuando se administró crónicamente.

Nifedipina

Un estudio de interacción medicamentosa de metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina incrementó la C_{max} y el ABC plasmática de metformina en 20% y 9%,

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. El Tmax y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos en nifedipina.

Uso con otros medicamentos

Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden generar pérdida del control glicémico. Estos medicamentos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales de calcio, e isoniazida. Cuando dichos medicamentos se administran a un paciente que recibe metformina, se debe observar de cerca al paciente para evitar una pérdida de control de la glucosa en la sangre. Cuando dichos medicamentos se le retiran a un paciente que reciben metformina, debe observarse de cerca al paciente para evitar hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propanolol, y metformina e ibuprofeno no se vio afectada cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está mínimamente unida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es poco probable que interactúe con medicamentos altamente unidos a proteínas tales como los salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, y probenecida, en comparación con las sulfonilúreas, que están considerablemente unidas a las proteínas séricas.

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la alimentación, los productos herbarios y el consumo de alcohol en la farmacocinética de dapagliflozina.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios allegados no permiten establecer la utilidad presentada por el interesado como nuevos usos (prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardiaca, y muerte cardiovascular) teniendo en cuenta las diferencias mínimas o estrechas que se presentan en el

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mismo, por lo cual el interesado debe presentar evidencia adicional con resultados contundentes que permitan establecer la eficacia y seguridad del producto en las mismas.

El interesado debe demostrar con estudios comparativos con diferentes hipoglicemiantes que la prevención de aparición o empeoramiento de la nefropatía es consecuencia directa de este principio activo y no del buen manejo de la enfermedad con cualquier manejo de la diabetes.

Se debe incluir información de seguridad: Infecciones del tracto urinario y genital: Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

La Sala considera que aún no se ha descartado que el riesgo de amputación, sea un efecto de clase y por tanto la Sala considera que se debe incluir en advertencias y precauciones “se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. se desconoce si esto constituye un efecto de clase.”.

3.4.1.5. DESFERAL 0.5G VIAL

Expediente : 16436
Radicado : 20191037708
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 500mg de Deferoxamina metanosulfonato

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Monoterapia quelante de hierro contra la sobrecarga crónica de hierro, p.ej: o hemosiderosis por transfusión, como en la talasemia mayor, anemia sideroblástica, anemia hemolítica autoinmune y otras anemias crónicas; o hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes en los que no es posible practicar la flebotomía debido a trastornos concomitantes (p.ej anemia grave, cardiopatía, hipoproteinemia); o

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobrecarga de hierro asociada con porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran la flebotomía. Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro. Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (sometidos a diálisis de mantenimiento) afectados de: o osteopatía relacionada con el aluminio o encefalopatía por diálisis o o anemia relacionada con el aluminio. Diagnóstico de sobrecarga de hierro o aluminio.

Contraindicaciones:

Embarazo, insuficiencia renal de cualquier tipo. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotensión arterial o síndromes que conlleven a estas, potencialidad de embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto NPI Ref No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014
- Información para prescribir NPI Ref No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014
- Declaración Sucinta (BSS) v2.0: Ref. No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014

Nuevas indicaciones:

Monoterapia quelante de hierro contra la sobrecarga crónica de hierro, por ejemplo:

- hemosiderosis transfusional, como la que se observa en la talasemia mayor, la anemia sideroblástica, la anemia hemolítica autoinmunitaria y otras anemias crónicas;
- hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes con afecciones concomitantes (como anemia intensa, cardiopatías o hipoproteinemia) que contraindiquen la flebotomía;
- sobrecarga de hierro asociada a la porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran la flebotomía.

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal (en diálisis de mantenimiento) afectados de:

- osteopatías alumínicas,
- encefalopatía dialítica o
- anemia alumínica.

Diagnósticas

Diagnóstico de la sobrecarga de hierro o de aluminio.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto NPI Ref No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014**
- **Información para prescribir NPI Ref No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014**
- **Declaración Sucinta (BSS) v2.0: Ref. No. N/A de fecha de distribución 13 de Noviembre de 2014**

Nuevas indicaciones:

Monoterapia quelante de hierro contra la sobrecarga crónica de hierro, por ejemplo:

- **hemosiderosis transfusional, como la que se observa en la talasemia mayor, la anemia sideroblástica, la anemia hemolítica autoinmunitaria y otras anemias crónicas;**
- **hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes con afecciones concomitantes (como anemia intensa, cardiopatías o hipoproteinemia) que contraindiquen la flebotomía;**
- **sobrecarga de hierro asociada a la porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran la flebotomía.**

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal (en diálisis de mantenimiento) afectados de:

- osteopatías alumínicas,
- encefalopatía dialítica o
- anemia alumínica.

Diagnósticas

Diagnóstico de la sobrecarga de hierro o de aluminio.

3.4.1.6. FORXIGA® 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 20191036215
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina. - para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones:

- Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.- insuficiencia renal severa- menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una $\text{tfge} < 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ persistente calculada con la fórmula mdrd o una $\text{depr} < 60 \text{ ml/min}$ persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (eret).

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con $\text{forxiga}^{\circledR}$ y luego periódicamente durante el mismo. $\text{Forxiga}^{\circledR}$ no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{tfge} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ calculada con la fórmula mdrd o $\text{depr} = 30 \text{ ml/min}$ calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (eret), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de $\text{forxiga}^{\circledR}$.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con $\text{forxiga}^{\circledR}$, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con $\text{forxiga}^{\circledR}$ en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con $\text{forxiga}^{\circledR}$.

Las mujeres que amamantan no deben usar $\text{forxiga}^{\circledR}$.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de $\text{forxiga}^{\circledR}$ en pacientes pediátricos.

No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la edad.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto profesional fuente: Doc ID-004009449 versión 1.0
- Información para prescribir Clave 3-2019

Nuevas indicaciones:

FORXIGA® está indicado en:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca, y muerte cardiovascular.
- adultos con diabetes mellitus tipo 2 para la prevención de aparición o empeoramiento de nefropatía.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

Dosis recomendada

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

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Forma de administración

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min.

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{a,b,c} Infección del tracto urinario ^{a,b,d}	Infección por hongos**	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed**	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento** Sequedad de boca**	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ^k		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda*		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{a,f}	Nicturia**	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Dislipidemia ^h	Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**	
-------------------------------	--	---	---	--

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4

^j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^k La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar ($< 5\%$) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m² en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α -glucosidasa.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto,

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, de la dieta o del consumo de hierbas medicinales y de alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los estudios allegados no permiten establecer la utilidad presentada por el interesado como nuevos usos (prevención de aparición o empeoramiento de insuficiencia cardiaca, y muerte cardiovascular) teniendo en cuenta las diferencias mínimas o estrechas que se presentan en el mismo, por lo cual el interesado debe presentar evidencia adicional con resultados contundentes que permitan establecer la eficacia y seguridad del producto en las mismas.

El interesado debe demostrar con estudios comparativos con diferentes hipoglicemiantes que la prevención de aparición o empeoramiento de la nefropatía es consecuencia directa de este principio activo y no del buen manejo de la enfermedad con cualquier manejo de la diabetes.

Se debe incluir información de seguridad: Infecciones del tracto urinario y genital: Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necrotizante genital, perineal y perianal). Con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

La Sala considera que aún no se ha descartado que el riesgo de amputación, sea un efecto de clase y por tanto la sala considera que se debe incluir en advertencias y precauciones “Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.”.

La Sala considera que con el fin de dar claridad en la parte de precauciones y advertencias en cuanto al uso del medicamento de acuerdo con la tasa de filtración glomerular, teniendo en cuenta que aparece como contradictorio el hecho de recomendar el no uso del medicamento con TFG < 60 ml/min debido a una mayor presentación de efectos adversos relacionados con aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo, y después agregar otras tasas de filtración glomerular en precauciones se recomienda establecer un solo grupo de no uso del medicamento, el cual será a partir de 60 ml/min o menos.

Adicionalmente, la Sala considera que las precauciones y advertencias deben ser únicamente así:

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos. Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

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

3.4.1.7. PREZCOBIX TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20104155
Radicado : 20181177185 / 20191048502
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 800mg de Darunavir y 150mg de Cobicistat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Prezcobix®, una combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (hiv) en adultos sin tratamiento antirretroviral previo y adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (rams de drv).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma de citocromo p450 3a (cyp3a). Prezcobix® no debe administrarse en conjunto con medicamentos que sean altamente dependientes de cyp3a para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas aumentadas se asocian con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, lovastatina, midazolam oral, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno (e.g., dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metilergonovina), ranolazinav, sildenafilo (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina, y triazolam.

La administración en conjunto de Prezcobix® con inductores de cyp3a puede llevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de eficacia de darunavir y posible resistencia. Los pacientes que están tomando Prezcobix® no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampina o hierba de san juan.

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el hiv y no se ha probado que prevenga la transmisión del hiv. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

La seguridad y eficacia de Prezcobix® en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Prezcobix® no debe usarse en niños menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta de 23 a 26 días de edad.

Ancianos: ya que hay disponible poca información en el uso de Prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores, se debe tener precaución con la administración de Prezcobix® en pacientes ancianos, dada la mayor frecuencia de función hepática disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia.

Reacciones de piel severas

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n=3063), donde se administró darunavir en conjunto con dosis bajas de ritonavir, reacciones de piel severas, que pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, se han reportado en 0.4% de los pacientes. El síndrome de stevens johnson se ha reportado rara vez (< 0.1%); y durante la experiencia posterior a la comercialización necrosis epidérmica tóxica, exantema por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), y pustulosis exantemática generalizada aguda se han reportado muy rara vez (< 0.01%). Suspender Prezcobix® inmediatamente si se desarrollan signos y síntomas de reacciones de piel severas. Esto puede incluir pero no está limitado a exantema severo o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ocurrió exantema (de todos los grados de severidad, independientemente de la causalidad) en 10.3% de pacientes tratados con darunavir/ritonavir. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis. La tasa de suspensión debida a exantema en pacientes usando darunavir/ritonavir fue 0.5%.

El exantema ocurrió más comúnmente en sujetos que recibieron tratamiento previo con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparados con sujetos que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, el exantema que se consideró relacionado al fármaco ocurrió a tasas similares para los tres grupos. Estos exantemas fueron de leves a moderados en severidad y no limitaron la terapia; no hubo suspensiones debidas a exantema.

En un ensayo de brazo único que investigó 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día y otros antirretrovirales, 15.7% de los pacientes experimentaron exantema, y 2.2% suspendió el tratamiento debido a exantema. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis.

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Prezcobix® debe usarse con precaución en pacientes con alergia a sulfonamida conocida. En los estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad del exantema fue similar en pacientes con o sin historia de alergia a sulfonamida.

Pacientes con condiciones coexistentes:

Insuficiencia hepática:

No existen datos de farmacocinética obtenidos con Prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, hay datos de farmacocinética para los agentes solos del Prezcobix®, darunavir y cobicistat. Prezcobix® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los datos demostraron que los parámetros de farmacocinética en estado estable de darunavir administrado en conjunto con ritonavir a dosis bajas en sujetos con insuficiencia leve y moderada fueron comparables con aquellos en sujetos sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase b de child-pugh) y sujetos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanos. No se requiere ajuste de dosis para Prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hepatotoxicidad:

Se ha reportado hepatitis inducida por fármaco (e.g. Hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n=3063), se reportó hepatitis en 0.5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis b o c crónica activa, tienen un riesgo aumentado de anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con Prezcobix® y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar una mayor vigilancia de ast/alt en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis subyacentes, o en pacientes que tengan elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con Prezcobix®.

Ante la evidencia de disfunción hepática nueva o de empeoramiento de esta (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con Prezcobix® debe considerarse inmediatamente la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal:

Ya que la depuración renal de darunavir y cobicistat es limitada, no se espera una disminución en la depuración corporal total de darunavir y cobicistat en pacientes con insuficiencia renal. Como darunavir y cobicistat se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Cobicistat ha demostrado disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función renal glomerular. Un aumento en la creatinina sérica debido al efecto inhibitorio de cobicistat generalmente no excede 0.4 mg por dl de la basal. Este efecto se debe considerar cuando Prezcobix® se administra en conjunto con un fármaco que tiene recomendaciones de ajuste de dosis guiado por la depuración de creatinina estimada.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes hemofílicos:

Ha habido reportes de sangrado aumentado, incluyendo hematomas de piel espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo a y b tratados con inhibidores de proteasa (pis) de hiv. En algunos pacientes se administró factor viii adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con pis de hiv se continúa o reintroduce si el tratamiento fue suspendido. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido aclarado. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben de ser informados sobre la posibilidad de mayor sangrado.

Hiperglucemia:

Se han reportado la nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo pis de hiv. En alguno de estos pacientes la hiperglucemia fue severa y en algunos casos también asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales necesitaron terapia con agentes que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos:

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por hiv. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se conoce por completo el mecanismo. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y pis de hiv y lipoatrofia y nrtis. Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales tales como mayor edad, y con factores relacionados al fármaco como una duración mayor del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben considerar las mediciones de lípidos séricos y glucosa sanguínea en ayuno. Los trastornos lipídicos deben manejarse como resulte clínicamente adecuado.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune:

En pacientes infectados por hiv con deficiencia inmune severa al momento de la implementación de la terapia antirretroviral combinada (cart), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de lo síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cart. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focalizadas, y neumonía por pneumocystis jirovecii. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes tales como enfermedad de graves en un entorno de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016607 emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia. 12345

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión Junio 1, 2018
- Información para prescribir Versión Junio 1, 2018

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Poblaciones especiales

Población pediátrica (17años de edad y menores)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prezcobix® en pacientes pediátricos. No debe usarse Prezcobix® en niños menores de 3 años de edad.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

Existe información limitada del uso de Prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores. Por lo tanto, Prezcobix® debe usarse con precaución en este grupo de edad.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Prezcobix® no debe iniciarse como parte de un régimen que contenga emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir en pacientes que tienen una depuración de creatinina estimada por debajo de 70 mL/min ya que se requiere un ajuste de la dosis de estos fármacos por debajo de 50 mL/min y dichos ajustes de dosis no se han establecido en la combinación con Prezcobix®.

Insuficiencia hepática

No existen datos farmacocinéticos obtenidos con Prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, existen datos farmacocinéticos para los agentes individuales de Prezcobix®, darunavir y cobicistat.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el hígado. Los estudios con darunavir/ritonavir y los estudios con cobicistat como agentes únicos no sugieren que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh).

No existen datos respecto al uso de darunavir y/o cobicistat en sujetos con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosis específicas. Prezcobix® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Embarazo y postparto

El tratamiento con Prezcobix® durante el embarazo ha resultado en baja exposición a darunavir. Por lo tanto, la terapia con Prezcobix® no debe iniciarse durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Prezcobix® deben cambiarse a un régimen alternativo. Darunavir/ritonavir se puede considerar como una alternativa.

Administración

Método de administración: administración oral.

Prezcobix® debe administrarse con los alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición a Prezcobix®.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma del citocromo P450 3A (CYP3A). Prezcobix® no debe coadministrarse con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas incrementadas están asociadas con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, elbasvir/grazoprevir, lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam oral, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), ranolazina, sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina y triazolam.

La coadministración de Prezcobix® con inductores del CYP3A puede conllevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de la eficacia de darunavir y posible resistencia. Los pacientes que están tomando Prezcobix® no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prezcobix® en pacientes pediátricos. Prezcobix® no debe usarse en niños menores de 3 años debido a la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta el día 23 al día 26 de edad.

Ancianos: Ya que existe información limitada del uso de Prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores, se debe tener precaución con la administración de Prezcobix® en pacientes ancianos, considerando una mayor frecuencia de función hepática disminuida y enfermedad concomitante u otra terapia.

Nuevas interacciones

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prezcobix® contiene darunavir y cobicistat, las interacciones que se han identificado con darunavir (en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir) o cobicistat determinan las interacciones que pueden ocurrir con Prezcobix®.

Darunavir es un inhibidor del CYP3A, un inhibidor débil del CYP2D6 y un inhibidor de la gp-P. Cobicistat es un inhibidor del CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe a los transportadores de la glicoproteína-p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca el CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1, por siglas en inglés) o a la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1, por sus siglas en inglés). La coadministración de Prezcobix® y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A y/o CYP2D6 puede causar el incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y puede asociarse con eventos adversos graves y/o que amenazan la vida.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat lo cual podría potencialmente conllevar a la pérdida de eficacia de darunavir y el posible desarrollo de resistencia. La coadministración de Prezcobix® y otros medicamentos que inhiben el CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Prezcobix® no debe usarse en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix® no debe usarse concomitantemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat son usados como potenciadores farmacocinéticos, por lo tanto, puede haber diferentes recomendaciones para el uso de darunavir con medicamentos concomitantes. En la siguiente tabla se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix® difieren de aquellas para darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información del producto PREZISTA® (darunavir) para mayor información.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Interacciones farmacológicas: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen basado en los estudios de interacción farmacológica o la interacción prevista

Clase del fármaco concomitante Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
didanosina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosina	Prezcobix® y didanosina se pueden usar sin ajustar la dosis. Ya que se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío, la didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Prezcobix® (administrado con los alimentos).
tenofovir disoproxil fumarato	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ tenofovir	La coadministración de Prezcobix® con tenofovir disoproxil fumarato puede incrementar las concentraciones de tenofovir (inhibición de la glicoproteína P). No se espera que el incremento de tenofovir sea clínicamente relevante y no es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato.
emtricitabina, alafenamida de tenofovir	↔ darunavir ↔ alafenamida de tenofovir ↑ tenofovir	Consultar la información para prescribir de emtricitabina, alafenamida de tenofovir. Alinear la recomendación de la dosis para la coadministración con lo mencionado en la información para prescribir local de emtricitabina, alafenamida de tenofovir.
<i>Otros INTIs:</i> abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina	↔ darunavir	Basado en las diferentes vías de eliminación de otros INTIs, los cuales se excretan principalmente por vía renal, no se esperan interacciones farmacológicas de estos medicamentos y Prezcobix®.
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
delavirdina	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ delavirdina	La coadministración de Prezcobix® y delavirdina puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o delavirdina (inhibición de CYP3A). No se ha establecido la dosis adecuada de Prezcobix® y delavirdina. No se recomienda la combinación de Prezcobix® y delavirdina
efavirenz, etravirina, nevirapina	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ nevirapina	La coadministración de Prezcobix® con estos INNTIs puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A) la cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Las concentraciones de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		nevirapina pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con estos INNTIs. La recomendación es diferente a darunavir potenciado por ritonavir. Consultar la información local del producto para darunavir para más detalles.
rilpivirina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ rilpivirina	La coadministración de Prezcobix® con rilpivirina puede incrementar las concentraciones de rilpivirina (inhibición del CYP3A). No se espera que el incremento de rilpivirina sea clínicamente relevante y no se necesita ajustar la dosis de rilpivirina cuando se coadministra con Prezcobix®.
Agentes antivirales del VIH-1: Antagonistas del coreceptor CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	La coadministración de Prezcobix® con maraviroc puede incrementar las concentraciones de maraviroc (inhibición del CYP3A). Cuando se usa en combinación con Prezcobix®, la dosis recomendada de maraviroc es 150 mg dos veces al día.
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa		
dolutegravir	↔ darunavir ↔ cobicistat	Darunavir potenciado con ritonavir no afectó la farmacocinética de dolutegravir y se prevé lo mismo para darunavir potenciado con cobicistat. Usando comparaciones de estudios cruzados con datos de antecedentes farmacocinéticos, dolutegravir no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de darunavir. Prezcobix® coadministrado con dolutegravir se puede usar sin ajustar la dosis.
raltegravir	↓ darunavir	Algunos estudios clínicos sugieren que raltegravir puede causar una disminución modesta en las concentraciones de darunavir (mecanismo desconocido). Actualmente el efecto de raltegravir en las concentraciones de darunavir no parece ser clínicamente relevante. Prezcobix® y raltegravir se pueden usar sin ajustar la dosis.
Otros agentes		
Antagonistas del adrenoceptor α1 alfuzosina	↑ alfuzosina	La coadministración de Prezcobix® con alfuzosina puede incrementar las concentraciones de alfuzosina (inhibición del CYP3A). La coadministración de Prezcobix® con alfuzosina

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		está contraindicada.
Antiácidos: hidróxido de aluminio/magnesio, carbonato de calcio	↔ darunavir ↔ cobicistat	Prezcobix® y los antiácidos se pueden usar concomitantemente sin ajustar la dosis.
Antiarrítmicos/anti- angina: amiodarona, bepiridil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina,	↑ antiarrítmicos	La coadministración de Prezcobix® con estos antiarrítmicos puede incrementar las concentraciones del antiarrítmico (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6). Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, del antiarrítmicos cuando se coadministra con Prezcobix®.
dronedarona, ranolazina		Está contraindicado el uso concomitante de Prezcobix® con dronedarona o ranolazina.
digoxina	↑ digoxina	La coadministración de Prezcobix® con digoxina puede incrementar las concentraciones de digoxina (inhibición de la glicoproteína P). Se debe prescribir inicialmente la dosis más baja de digoxina. Se deben monitorear las concentraciones séricas de digoxina y usarlas para la titulación de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Antibacterianos (antibióticos cetólidos o macrólidos) claritromicina, eritromicina, telitromicina	↔ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	La coadministración de Prezcobix® con estos antibacterianos puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat o el antibacteriano (inhibición del CYP3A). Prezcobix® y claritromicina se pueden usar sin ajustar la dosis en pacientes con función renal normal; para pacientes con insuficiencia renal, consultar la información para prescribir para claritromicina para la dosis recomendada.
Agentes anticancerígenos: dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina	↑ agentes anticancerígenos	La coadministración de Prezcobix® con estos agentes anticancerígenos puede incrementar las concentraciones del agente anticancerígeno (inhibición del CYP3A), causando un potencial incremento de los eventos adversos usualmente asociados a estos agentes. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos agentes anticancerígenos.
everolimus		No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Prezcobix®.
Anticoagulantes: Anticoagulantes orales directos (DOACs, por	↑ DOACs	Los DOACs son metabolizados principalmente por el CYP3A4 y/o son transportados por la gp-P. La coadministración con Prezcobix® puede causar

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sus siglas en inglés)		concentraciones plasmáticas incrementadas de los DOACs, lo que puede conducir a un riesgo incrementado de sangrado.
apixaban, rivaroxaban,		La coadministración de un DOAC afectado por la gp-P y el CYP3A4, incluyendo apixaban y rivaroxaban, no se recomienda con Prezcobix®.
dabigatrán, edoxaban		Se recomienda el monitoreo clínico y/o ajustar la dosis cuando un DOAC, no afectado por el CYP3A4 pero transportado por la gp-P, incluyendo dabigatrán y edoxaban, se coadministra con Prezcobix®.
warfarina	efecto desconocido sobre la warfarina	La coadministración de Prezcobix® con warfarina puede afectar las concentraciones de warfarina. Cuando Prezcobix® se coadministra con warfarina, debe monitorearse el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) y usarse para la titulación de la dosis de warfarina para obtener el efecto clínico deseado.
Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ darunavir ↓ cobicistat	La carbamazepina, un potente inductor del CYP3A, disminuye las concentraciones plasmáticas de cobicistat y las de darunavir, lo cual causa pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Está contraindicada la coadministración de Prezcobix® con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína.
oxcarbazepina		La coadministración de Prezcobix® con oxcarbazepina puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No está recomendada la coadministración de Prezcobix® con oxcarbazepina. Se deben considerar anticonvulsivantes alternativos.
clonazepam,	↑ clonazepam	La coadministración de Prezcobix® con este anticonvulsivante puede incrementar las concentraciones del anticonvulsivante (inhibición del CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con este anticonvulsivante.
Antidepresivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, nortriptilina, sertralina,	↑ antidepresivo	El uso concomitante de Prezcobix® con estos antidepresivos puede incrementar las concentraciones del antidepresivo (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trazodona		estos antidepresivos y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo.
Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antifúngico	La coadministración de Prezcobix® con estos antifúngicos puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o el antifúngico (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P). No se debe administrar voriconazol a pacientes que reciben Prezcobix® a menos que una evaluación de la proporción beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos antifúngicos. Cuando se usa en combinación con Prezcobix®, la dosis de itraconazol o ketoconazol no debe exceder 200 mg por día.
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina	↑ antihistamínicos	La exposición a estos antihistamínicos puede incrementarse cuando se coadministra Prezcobix®. El uso concomitante de Prezcobix® con astemizol y terfenadina está contraindicado.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	El uso concomitante de Prezcobix® con colchicina puede incrementar las concentraciones de colchicina (inhibición del CYP3A). Referirse a la información del producto de colchicina para las recomendaciones de la dosis. La coadministración de Prezcobix® con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Antimaláricos: artemeter/lumefantrina	↔ darunavir ↑ artemeter ↑ lumefantrina	La coadministración de Prezcobix® con artemeter/lumefantrina puede incrementar las concentraciones de artemeter y lumefantrina (inhibición del CYP3A). La combinación de Prezcobix® y artemeter/lumefantrina se puede usar sin ajustar la dosis; sin embargo, debido al incremento esperado de la exposición a lumefantrina, la combinación debe usarse con precaución.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampina, rifapentina	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ rifabutina	La coadministración de Prezcobix® con rifabutina, rifampina o rifapentina puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		La coadministración de Prezcobix® con rifampina está contraindicada. Las concentraciones de rifabutina pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con rifabutina y rifapentina. Si se requiere la combinación de rifabutina y Prezcobix®, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg cada dos días. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con rifabutina. Esta recomendación es diferente a darunavir potencializado con ritonavir. Consulte la información del producto de darunavir para más detalles.
β-Bloqueadores: carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta- bloqueadores	La coadministración de Prezcobix® y los beta-bloqueadores puede incrementar las concentraciones del beta-bloqueador (inhibición del CYP2D6). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con beta-bloqueadores y se debe considerar una dosis menor del beta-bloqueador.
Bloqueadores del canal de calcio: amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo	↑ bloqueadores del canal de calcio	La coadministración de Prezcobix® con bloqueadores del canal de calcio puede incrementar las concentraciones de los bloqueadores del canal de calcio (inhibición de CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con bloqueadores del canal de calcio.
Anticonceptivos: drospirenona etinilestradiol, noretindrona	↑ drospirenona ↓ etinilestradiol ↓ noretindrona (Basado en consideraciones teóricas)	Cuando se coadministra Prezcobix® con un producto que contenga drospirenona, se recomienda monitoreo clínico debido al potencial de hipercalcemia. No existen datos disponibles para hacer recomendaciones del uso de Prezcobix® con otras hormonas anticonceptivas. Por lo tanto, se recomiendan métodos adicionales o alternativos (no hormonales) de anticoncepción.
Corticoesteroides: Inhalado/Nasal/Sistémico: dexametasona	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de Prezcobix® con dexametasona sistémica puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A) lo cual puede causar

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(sistémico)		pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con dexametasona (sistémica).
Corticosteroides principalmente metabolizados por el CYP3A: betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona	↑ corticoesteroides	Las concentraciones de los corticoesteroides pueden incrementarse cuando se coadministran con Prezcobix®. El uso concomitante puede incrementar el riesgo de desarrollar efectos de los corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con los corticoesteroides. Se deben considerar alternativas, principalmente para uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	Las concentraciones de bosentan pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con bosentan y puede ser necesario un ajuste de la dosis de bosentan.
Alcaloides del ergot: ergotamina, ergonovina, dihidroergotamina, metilergonovina	↑ alcaloides del ergot	La exposición a los alcaloides del ergot puede incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. Está contraindicado el uso concomitante de Prezcobix® con los alcaloides del ergot.
Eugeroicos armodafinilo, modafinilo	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de Prezcobix® con armodafinilo o modafinilo puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y armodafinilo o modafinilo.
Agentes de motilidad gastrointestinal cisaprida	↑ cisaprida	La exposición a cisaprida puede incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. El uso concomitante de Prezcobix® con cisaprida está contraindicado.
Antagonistas del receptor H ₂ : cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina	↔ darunavir ↔ cobicistat	Basado en consideraciones mecánicas (es decir, acidez gástrica disminuida) no se espera interacción cuando Prezcobix® se coadministra con los antagonistas del receptor H ₂ . Prezcobix® se puede coadministrar con los antagonistas del receptor H ₂ sin ajustar la dosis.
Agentes que actúan de forma directa contra el virus de la hepatitis	↑ grazoprevir	El uso concomitante de elbasvir/grazoprevir y Prezcobix® puede incrementar la exposición a grazoprevir (inhibición del OATP1B1 y CYP3A). El

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(VHC): elbasvir/grazoprevir		uso concomitante de Prezcobix® con elbasvir/grazoprevir está contraindicado.
glecaprevir/pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	El uso concomitante de glecaprevir/ pibrentasvir y Prezcobix® puede incrementar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de la gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3). No se recomienda la coadministración Prezcobix® con glecaprevir/pibrentasvir.
boceprevir, telaprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir ↓ telaprevir	La administración concomitante de Prezcobix® con boceprevir o telaprevir puede disminuir las concentraciones de darunavir, boceprevir y/o telaprevir (mecanismo desconocido). No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con boceprevir o telaprevir.
simeprevir	↑ darunavir ↑ simeprevir	No se recomienda la combinación de Prezcobix® y simeprevir.
Productos herbales: hierba de San Juan	↓ darunavir	La coadministración de Prezcobix® con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) puede causar disminuciones significativas en las concentraciones de darunavir o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutica y desarrollo de resistencia. La coadministración de Prezcobix® con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) está contraindicada.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa	El uso concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y Prezcobix® puede incrementar las concentraciones plasmáticas del agente hipolipemiante (inhibición de CYP3A y/o transporte), la cual puede conllevar a eventos adversos como miopatía. La coadministración de Prezcobix® con lovastatina o simvastatina está contraindicada. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y se debe considerar una dosis más baja del agente hipolipemiante. Cuando se desea administrar atorvastatina y Prezcobix®,

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		se recomienda iniciar con una dosis de 10 mg de atorvastatina una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede titularse hasta la respuesta clínica.
Otros agentes modificadores de lípidos	↑ lomitapida	Cuando es coadministrado con Prezcobix® se espera que se incremente la exposición a lomitapida. La coadministración está contraindicada.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	La coadministración de Prezcobix® y estos inmunosupresores puede incrementar las concentraciones de los inmunosupresores (inhibición del CYP3A). Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica para el inmunosupresor cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Prezcobix®.
Agonista beta inhalado: salmeterol	↑ salmeterol	La coadministración de Prezcobix® con salmeterol puede incrementar las concentraciones de salmeterol (inhibición del CYP3A). La combinación puede causar un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con salmeterol.
Analgésicos narcóticos: fentanil, oxicodona, tramadol	↑ analgésico	La coadministración de Prezcobix® con estos analgésicos pueden incrementar las concentraciones del analgésico (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos analgésicos.
Analgésicos narcóticos/ Tratamiento de dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxona, naloxona, metadona	↔ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↔ naloxona ↓ metadona	No se requiere un ajuste de dosis previo de buprenorfina o metadona cuando se coadministra con Prezcobix®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico cuidadoso ya que la dosis de buprenorfina o metadona podría ajustarse en algunos pacientes.
Antipsicóticos/Neurolépticos: perfenazina, pimozida, lurasidona, quetiapina, risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	La coadministración de Prezcobix® y estos neurolépticos puede incrementar las concentraciones del neuroléptico (inhibición del CYP3A o CYP2D6).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		La coadministración de Prezcobix® con lurasidona y pimozida está contraindicada. El uso concomitante de quetiapina y Prezcobix® puede incrementar la exposición a quetiapina (inhibición del CYP3A). La dosis de quetiapina debe reducirse sustancialmente cuando se coadministra con Prezcobix®. Para detalles, referirse a la información para prescribir de quetiapina. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con otros neurolépticos descritos y se debe considerar una menor dosis del neuroléptico.
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-5): avanafilo, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	↑ inhibidores de PDE-5	La coadministración de Prezcobix® y los inhibidores de la PDE-5 puede incrementar las concentraciones del inhibidor de la PDE-5 (inhibición del CYP3A), la cual puede conllevar a eventos adversos tales como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. <i>Uso de inhibidores de la PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (HAP):</i> • La coadministración de Prezcobix® con sildenafil está contraindicada. • Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para el uso de tadalafilo con Prezcobix®: <i>Coadministración de tadalafilo en pacientes con Prezcobix®:</i> En pacientes que reciben Prezcobix® por al menos una semana, iniciar con 20mg de tadalafilo mg una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día en base a la tolerancia individual. <i>Coadministración de Prezcobix® en pacientes con tadalafilo:</i> Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio de Prezcobix®. Suspender tadalafilo por lo menos 24 horas antes de iniciar Prezcobix®. Por lo menos una semana después del inicio de Prezcobix®, reiniciar con 20 mg de tadalafilo una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día en base a la tolerancia individual. <i>Uso de los inhibidores de la PDE-5 para la</i>

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<i>disfunción eréctil:</i> Una dosis única de sildenafil que no exceda 25 mg en 48 horas, una dosis única de vardenafil que no exceda la dosis de 2.5 mg en 72 horas, o una dosis única de tadalafil que no exceda la dosis de 10 mg en 72 horas se puede usar incrementando el monitoreo de eventos adversos asociados al inhibidor de la PDE-5. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y avanafil.
Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	La coadministración de Prezcobix® con ticagrelor puede incrementar las concentraciones de ticagrelor (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P). No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y ticagrelor.
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol	↔ darunavir ↔ cobicistat	No se puede coadministrar Prezcobix® y los inhibidores de la bomba de protones sin ajustar la dosis.
Sedantes/Hipnóticos: buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem	↑ sedantes/ hipnóticos	La coadministración de Prezcobix® con estos sedantes/hipnóticos puede incrementar las concentraciones de la benzodiazepina (inhibición del CYP3A). La coadministración de Prezcobix® con midazolam oral o triazolam está contraindicada. La coadministración de midazolam parenteral debe hacerse en un marco que garantice un monitoreo clínico cercano y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis de midazolam parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con otros sedantes/hipnóticos descritos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos. La coadministración de Prezcobix® con midazolam

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

		oral o triazolam está contraindicada.
--	--	---------------------------------------

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de Prezcobix®, darunavir o cobicistat en mujeres embarazadas.

Prezcobix®, en combinación con un régimen basal, se evaluó en un estudio clínico de 7 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y el postparto (6-12 semanas). Los datos farmacocinéticos demuestran que la exposición a darunavir y cobicistat fue sustancialmente menor durante el embarazo en comparación con el postparto. La respuesta virológica se mantuvo a través del período de estudio en 5 de las 6 mujeres que completaron el estudio; el sujeto con falla virológica no cumplió con el medicamento de estudio.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia con Prezcobix® no debe iniciarse durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Prezcobix® deben cambiarse a un régimen alternativo. Darunavir/ritonavir se puede considerar como una alternativa.

A exposiciones clínicamente relevantes de darunavir y cobicistat, los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo o la toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se desconoce si darunavir, cobicistat o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que darunavir y cobicistat se excretan en la leche. Debido al potencial de transmisión del VIH y al potencial de eventos adversos graves en lactantes, las madres deben ser instruidas para no lactar si están recibiendo Prezcobix®.

Fertilidad

No hubo efecto en el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento de darunavir o cobicistat en ratas. No se espera efectos en el apareamiento o la fertilidad con Prezcobix.

Sobredosis

Síntomas y signos

La experiencia en humanos con sobredosis aguda con Prezcobix® es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 3200 mg de la solución oral de darunavir solo y hasta 1600 mg de la fórmula en tableta de darunavir combinada con ritonavir a voluntarios sanos sin efectos sintomáticos adversos.

Existe experiencia clínica disponible limitada con cobicistat a dosis mayores que la dosis terapéutica. En dos estudios, se administró una dosis única de 400 mg de cobicistat en un total de 60 sujetos sanos. No se reportaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos a dosis mayores.

Tratamiento

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe antídoto específico para la sobredosis con Prezcobix®. El tratamiento de la sobredosis con Prezcobix® consiste en medidas de soporte general incluyendo monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

Debido a que darunavir y cobicistat se unen fuertemente a las proteínas, es poco probable que la diálisis tenga beneficio en la eliminación significativa de las sustancias activas.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión Junio 1, 2018 allegado mediante radicado 20191048502**
- **Información para prescribir Versión Junio 1, 2018 allegado mediante radicado 20191048502**

Nueva dosificación: Dosis y Administración

PREZCOBIX® consiste en el inhibidor de la proteasa del VIH, darunavir, y del potenciador farmacocinético, cobicistat. **PREZCOBIX®** debe ingerirse entero sin romperlo o triturarlo para garantizar la administración de la dosis completa.

Después de haber iniciado la terapia con **PREZCOBIX®**, los pacientes no deben alterar la dosis o discontinuar la terapia sin instrucción del profesional de salud. Si se indica la discontinuación de la terapia con los componentes de **PREZCOBIX®**, es necesario modificar la dosis de darunavir, o si los pacientes son incapaces de ingerir la tableta de **PREZCOBIX®**, están disponibles formas farmacéuticas individuales de darunavir y cobicistat. Considerar la información para prescribir respectiva para el uso apropiado de los productos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis - Adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

El régimen de dosis recomendado es una tableta de PREZCOBIX® administrada una vez al día con los alimentos.

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMs a DRV)*

El régimen de dosis recomendado es una tableta de PREZCOBIX® administrada una vez al día con los alimentos.

*** RAMs a DRV: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.**

Se recomienda la prueba genotípica del VIH para todos los pacientes con tratamiento antirretroviral previo. Cuando la prueba genotípica del VIH no es factible y se considera el tratamiento con darunavir,

- en pacientes con tratamiento previo con inhibidor de la proteasa, se debe usar PREZISTA® en lugar de PREZCOBIX®. Considerar la información del producto PREZISTA® para las recomendaciones de la dosis.**
- en pacientes sin tratamiento previo con inhibidor de la proteasa, se puede usar PREZCOBIX**

El tipo de alimento no afecta la exposición a PREZCOBIX®

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de PREZCOBIX® por menos de 12 horas, la dosis olvidada debe ser ingerida tan pronto como sea posible. Si la dosis omitida de PREZCOBIX® es por más de 12 horas, la siguiente dosis se debe administrar en el siguiente horario programado de manera regular. Las dosis deben tomarse con los alimentos y no deben duplicarse.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (17años de edad y menores)

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prezcobix® en pacientes pediátricos. No debe usarse Prezcobix® en niños menores de 3 años de edad.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

Existe información limitada del uso de Prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores. Por lo tanto, Prezcobix® debe usarse con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Prezcobix® no debe iniciarse como parte de un régimen que contenga emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir en pacientes que tienen una depuración de creatinina estimada por debajo de 70 mL/min ya que se requiere un ajuste de la dosis de estos fármacos por debajo de 50 mL/min y dichos ajustes de dosis no se han establecido en la combinación con Prezcobix®.

Insuficiencia hepática

No existen datos farmacocinéticos obtenidos con Prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, existen datos farmacocinéticos para los agentes individuales de Prezcobix®, darunavir y cobicistat.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el hígado. Los estudios con darunavir/ritonavir y los estudios con cobicistat como agentes únicos no sugieren que se requiera ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh) o moderada (Clase B de Child-Pugh).

No existen datos respecto al uso de darunavir y/o cobicistat en sujetos con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosis específicas. Prezcobix® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Embarazo y postparto

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Prezcobix® durante el embarazo ha resultado en baja exposición a darunavir. Por lo tanto, la terapia con Prezcobix® no debe iniciarse durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Prezcobix® deben cambiarse a un régimen alternativo. Darunavir/ritonavir se puede considerar como una alternativa.

Administración

Método de administración: administración oral.

Prezcobix® debe administrarse con los alimentos. El tipo de alimento no afecta la exposición a Prezcobix®.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma del citocromo P450 3A (CYP3A). Prezcobix® no debe coadministrarse con medicamentos que son altamente dependientes del CYP3A para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas incrementadas están asociadas con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, elbasvir/grazoprevir, lomitapida, lovastatina, lurasidona, midazolam oral, pimizida, alcaloides del cornezuelo de centeno (por ejemplo, dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), ranolazina, sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina y triazolam.

La coadministración de Prezcobix® con inductores del CYP3A puede conllevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de la eficacia de darunavir y posible resistencia. Los pacientes que están tomando Prezcobix® no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el VIH y no se ha probado que prevenga la transmisión del VIH. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prezcobix® en pacientes pediátricos. Prezcobix® no debe usarse en niños menores de 3 años debido a la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta el día 23 al día 26 de edad.

Ancianos: Ya que existe información limitada del uso de Prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores, se debe tener precaución con la administración de Prezcobix® en pacientes ancianos, considerando una mayor frecuencia de función hepática disminuida y enfermedad concomitante u otra terapia.

Reacciones severas de la piel

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (N=3063), donde se coadministró darunavir con dosis bajas de ritonavir, las reacciones severas de la piel, que pudieron estar acompañadas de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, se han reportado en el 0.4% de los pacientes. El Síndrome de Stevens Johnson se ha reportado raramente (< 0.1%); y durante la experiencia posterior a la comercialización se ha reportado muy raramente necrólisis epidérmica tóxica, erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (< 0.01%). Discontinuar PREZCOBIX® inmediatamente si se desarrollan signos y síntomas de reacciones severas de la piel. Esto puede incluir, pero no está limitada a erupción severa o erupción acompañada con fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Ocurrió erupción (de todos los grados de severidad, independientemente de la causalidad) en el 10.3% de los pacientes tratados con darunavir/ritonavir. La erupción fue principalmente de leve a moderada, a menudo ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis. La tasa de discontinuación debida a la erupción en pacientes usando darunavir/ritonavir fue 0.5%.

La erupción ocurrió más comúnmente en sujetos que recibieron tratamiento previo con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir en comparación con los sujetos que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, la erupción que se consideró relacionado al fármaco ocurrió a tasas similares en los tres grupos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas erupciones fueron de leves a moderadas en severidad y no se limitaron a la terapia; no hubo discontinuaciones debido a la erupción.

En un estudio de grupo único que investigó 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día y otros antirretrovirales, el 15.7% de los pacientes experimentaron erupción y el 2.2% discontinuó el tratamiento debido a la erupción. La erupción fue principalmente de leve a moderada, a menudo ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis.

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida. PREZCOBIX® debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a sulfonamida. En los estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad de la erupción fue similar en pacientes con o sin antecedente de alergia a sulfonamida.

Pacientes con condiciones coexistentes

Insuficiencia hepática

No existen datos farmacocinéticos obtenidos con PREZCOBIX® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, hay datos farmacocinéticos para los agentes individuales de PREZCOBIX®, darunavir y cobicistat. PREZCOBIX® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los datos demostraron que los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de darunavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada fueron comparables con los de sujetos sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh) y sujetos sanos. No se requiere ajustar la dosis para PREZCOBIX® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatitis inducida por el fármaco (por ejemplo, hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir

(N=3063), se reportó hepatitis en el 0.5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis B o C crónica activa, tienen un mayor riesgo de anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con PREZCOBIX® y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar un mayor monitoreo de AST/ALT en pacientes con hepatitis crónica subyacente, cirrosis, o en pacientes que tienen elevaciones de las transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con PREZCOBIX®.

Ante la evidencia de una nueva disfunción hepática o el empeoramiento de la disfunción hepática (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con PREZCOBIX® debe considerarse inmediatamente la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Insuficiencia renal

Ya que la depuración renal de darunavir y cobicistat es limitada, no se espera una disminución en la depuración corporal total de darunavir y cobicistat en pacientes con insuficiencia renal.

Como darunavir y cobicistat se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Cobicistat ha demostrado disminuir la depuración estimada de creatinina debido a la inhibición

de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función renal glomerular real. Un incremento en la creatinina sérica debido al efecto inhibitorio de cobicistat generalmente no excede 0.4 mg por dL desde el valor basal. Este efecto se debe considerar cuando PREZCOBIX® se coadministra con un fármaco que tiene recomendaciones de ajuste de dosis guiado por la depuración estimada de creatinina.

Pacientes hemofílicos

Ha habido reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH. En algunos pacientes se administró factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con los IPs del VIH fue continuado o reintroducido si el tratamiento había sido discontinuado. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido aclarado. Por lo tanto, los pacientes

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemofílicos deben de ser informados sobre la posibilidad del sangrado incrementado.

Hiperglucemia

Se han reportado nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de la

diabetes mellitus existente en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo IPs del

VIH. En alguno de estos pacientes la hiperglucemia fue severa y en algunos casos también asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales necesitaron terapia con agentes que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con redistribución de la grasa corporal

(lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. El conocimiento del mecanismo es incompleto. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y los IPs del VIH y la lipoatrofia y los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTIs). Se ha asociado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales tales como mayor edad, y con factores relacionados al fármaco tales como duración prolongada del tratamiento antirretroviral y anormalidades metabólicas asociadas. El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben considerar las mediciones de los lípidos séricos y de la glucosa sanguínea en ayunas. Los trastornos lipídicos deben manejarse de manera clínica apropiada.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune severa al momento de la implementación de la terapia antirretroviral combinada (CART, por sus siglas en inglés), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y pueden causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la CART.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focalizadas por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes tales como enfermedad de Graves en un entorno de reconstitución inmune; sin embargo, el momento hasta la aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

Nuevas interacciones

Interacciones con medicamentos

Darunavir es un inhibidor del CYP3A. Cobicistat es un inhibidor del CYP2D6 y CYP3A. La coadministración de PREZCOBIX® con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 y/o CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual podría incrementar o prolongar su efecto terapéutico y sus eventos adversos (índice terapéutico estrecho).

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat. La coadministración con inductores potentes del CYP3A podría potencialmente conllevar a la pérdida de la eficacia de darunavir y al posible desarrollo de resistencia. La coadministración de PREZCOBIX® y otros fármacos que inhiben el CYP3A podría incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat. No debe usarse PREZCOBIX® en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. PREZCOBIX® no debe usarse concomitantemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

Interacciones

Prezcobix® contiene darunavir y cobicistat, las interacciones que se han identificado con darunavir (en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir) o cobicistat determinan las interacciones que pueden ocurrir con Prezcobix®.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Darunavir es un inhibidor del CYP3A, un inhibidor débil del CYP2D6 y un inhibidor de la gp-P. Cobicistat es un inhibidor del CYP3A y CYP2D6. Cobicistat inhibe a los transportadores de la glicoproteína-p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3. No se espera que cobicistat inhiba el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19. No se espera que cobicistat induzca el CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, uridina difosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT1A1, por siglas en inglés) o a la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1, por sus siglas en inglés).

La coadministración de Prezcobix® y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A y/o CYP2D6 puede causar el incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo cual puede incrementar o prolongar su efecto terapéutico y puede asociarse con eventos adversos graves y/o que amenazan la vida.

Darunavir y cobicistat son metabolizados por el CYP3A. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad del CYP3A disminuyeran las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat lo cual podría potencialmente conllevar a la pérdida de eficacia de darunavir y el posible desarrollo de resistencia. La coadministración de Prezcobix® y otros medicamentos que inhiben el CYP3A puede incrementar las concentraciones plasmáticas de darunavir y cobicistat.

Prezcobix® no debe usarse en combinación con otro antirretroviral que requiera un potenciador farmacocinético. Prezcobix® no debe usarse concomitantemente con productos o regímenes que contengan darunavir, ritonavir o cobicistat.

El perfil de interacción de darunavir depende de si ritonavir o cobicistat son usados como potenciadores farmacocinéticos, por lo tanto, puede haber diferentes recomendaciones para el uso de darunavir con medicamentos concomitantes. En la siguiente tabla se especifica cuando las recomendaciones para Prezcobix® difieren de aquellas para darunavir potenciado con dosis bajas de ritonavir. Referirse a la información del producto PREZISTA® (darunavir) para mayor información.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Interacciones farmacológicas: Se pueden recomendar alteraciones en la dosis o el régimen basado en los estudios de interacción farmacológica o la interacción prevista

Clase del fármaco concomitante Nombre del fármaco	Efecto en la concentración de darunavir, cobicistat o el fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
didanosina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↔ didanosina	Prezcobix® y didanosina se pueden usar sin ajustar la dosis. Ya que se recomienda que la didanosina se administre con el estómago vacío, la didanosina debe administrarse una hora antes o dos horas después de Prezcobix® (administrado con los alimentos).
tenofovir disoproxil fumarato	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ tenofovir	La coadministración de Prezcobix® con tenofovir disoproxil fumarato puede incrementar las concentraciones de tenofovir (inhibición de la glicoproteína P). No se espera que el incremento de tenofovir sea clínicamente relevante y no es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato.
emtricitabina, alafenamida de tenofovir	↔ darunavir ↔ alafenamida de tenofovir ↑ tenofovir	Consultar la información para prescribir de emtricitabina, alafenamida de tenofovir. Alinear la recomendación de la dosis para la coadministración con lo mencionado en la información para prescribir local de emtricitabina, alafenamida de tenofovir.
Otros INTIs: abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina	↔ darunavir	Basado en las diferentes vías de eliminación de otros INTIs, los cuales se excretan principalmente por vía renal, no se esperan interacciones farmacológicas de estos medicamentos y Prezcobix®.
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
delavirdina	↑ darunavir ↑ cobicistat	La coadministración de Prezcobix® y delavirdina puede incrementar las

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	↑ delavirdina	concentraciones de darunavir, cobicistat y/o delavirdina (inhibición de CYP3A). No se ha establecido la dosis adecuada de Prezcobix® y delavirdina. No se recomienda la combinación de Prezcobix® y delavirdina
efavirenz, etravirina, nevirapina	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ nevirapina	La coadministración de Prezcobix® con estos INNTIs puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A) la cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Las concentraciones de nevirapina pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con estos INNTIs. La recomendación es diferente a darunavir potenciado por ritonavir. Consultar la información local del producto para darunavir para más detalles.
rilpivirina	↔ darunavir ↔ cobicistat ↑ rilpivirina	La coadministración de Prezcobix® con rilpivirina puede incrementar las concentraciones de rilpivirina (inhibición del CYP3A). No se espera que el incremento de rilpivirina sea clínicamente relevante y no se necesita ajustar la dosis de rilpivirina cuando se coadministra con Prezcobix®.
Agentes antivirales del VIH-1: Antagonistas del coreceptor CCR5		
maraviroc	↑ maraviroc	La coadministración de Prezcobix® con maraviroc puede incrementar las concentraciones de maraviroc (inhibición del CYP3A). Cuando se usa en combinación con Prezcobix®, la dosis recomendada de maraviroc es 150 mg dos veces al día.
Agentes antivirales del VIH-1: Inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa		
dolutegravir	↔ darunavir	Darunavir potenciado con ritonavir no

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	↔ cobicistat	afectó la farmacocinética de dolutegravir y se prevé lo mismo para darunavir potenciado con cobicistat. Usando comparaciones de estudios cruzados con datos de antecedentes farmacocinéticos, dolutegravir no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de darunavir. Prezcobix® coadministrado con dolutegravir se puede usar sin ajustar la dosis.
raltegravir	↓ darunavir	Algunos estudios clínicos sugieren que raltegravir puede causar una disminución modesta en las concentraciones de darunavir (mecanismo desconocido). Actualmente el efecto de raltegravir en las concentraciones de darunavir no parece ser clínicamente relevante. Prezcobix® y raltegravir se pueden usar sin ajustar la dosis.
Otros agentes		
Antagonistas del adrenoceptor $\alpha 1$ alfuzosina	↑ alfuzosina	La coadministración de Prezcobix® con alfuzosina puede incrementar las concentraciones de alfuzosina (inhibición del CYP3A). La coadministración de Prezcobix® con alfuzosina está contraindicada.
Antiácidos: hidróxido de aluminio/magnesio, carbonato de calcio	↔ darunavir ↔ cobicistat	Prezcobix® y los antiácidos se pueden usar concomitantemente sin ajustar la dosis.
Antiarrítmicos/anti-angina: amiodarona, bepridil, disopiramida, flecainida, lidocaína	↑ antiarrítmicos	La coadministración de Prezcobix® con estos antiarrítmicos puede incrementar las concentraciones del antiarrítmico (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6). Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica, si está disponible, del antiarrítmicos cuando se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina,		coadministra con Prezcobix®.
dronedarona, ranolazina		Está contraindicado el uso concomitante de Prezcobix® con dronedarona o ranolazina.
digoxina	↑ digoxina	La coadministración de Prezcobix® con digoxina puede incrementar las concentraciones de digoxina (inhibición de la glicoproteína P). Se debe prescribir inicialmente la dosis más baja de digoxina. Se deben monitorear las concentraciones séricas de digoxina y usarlas para la titulación de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
Antibacterianos (antibióticos cetólidos o macrólidos) claritromicina, eritromicina, telitromicina	↔ darunavir ↑ cobicistat ↑ antibacteriano	La coadministración de Prezcobix® con estos antibacterianos puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat o el antibacteriano (inhibición del CYP3A). Prezcobix® y claritromicina se pueden usar sin ajustar la dosis en pacientes con función renal normal; para pacientes con insuficiencia renal, consultar la información para prescribir para claritromicina para la dosis recomendada.
Agentes anticancerígenos: dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina	↑ agentes anticancerígenos	La coadministración de Prezcobix® con estos agentes anticancerígenos puede incrementar las concentraciones del agente anticancerígeno (inhibición del CYP3A), causando un potencial incremento de los eventos adversos usualmente asociados a estos agentes. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos agentes anticancerígenos.
everolimus		No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Prezcobix®.
Anticoagulantes: Anticoagulantes	↑ DOACs	Los DOACs son metabolizados principalmente por el CYP3A4 y/o son

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



orales directos (DOACs, por sus siglas en inglés)		transportados por la gp-P. La coadministración con Prezcobix® puede causar concentraciones plasmáticas incrementadas de los DOACs, lo que puede conducir a un riesgo incrementado de sangrado.
apixaban, rivaroxaban,		La coadministración de un DOAC afectado por la gp-P y el CYP3A4, incluyendo apixaban y rivaroxaban, no se recomienda con Prezcobix®.
dabigatrán, edoxaban		Se recomienda el monitoreo clínico y/o ajustar la dosis cuando un DOAC, no afectado por el CYP3A4 pero transportado por la gp-P, incluyendo dabigatrán y edoxaban, se coadministra con Prezcobix®.
warfarina	efecto desconocido sobre la warfarina	La coadministración de Prezcobix® con warfarina puede afectar las concentraciones de warfarina. Cuando Prezcobix® se coadministra con warfarina, debe monitorearse el cociente internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) y usarse para la titulación de la dosis de warfarina para obtener el efecto clínico deseado.
Anticonvulsivantes : carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ darunavir ↓ cobicistat	La carbamazepina, un potente inductor del CYP3A, disminuye las concentraciones plasmáticas de cobicistat y las de darunavir, lo cual causa pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. Está contraindicada la coadministración de Prezcobix® con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína.
oxcarbazepina		La coadministración de Prezcobix® con oxcarbazepina puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No está recomendada la coadministración de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Prezcobix® con oxcarbazepina. Se deben considerar anticonvulsivantes alternativos.
clonazepam,	↑ clonazepam	La coadministración de Prezcobix® con este anticonvulsivante puede incrementar las concentraciones del anticonvulsivante (inhibición del CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con este anticonvulsivante.
Antidepresivos: amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, nortriptilina, sertralina, trazodona	↑ antidepresivo	El uso concomitante de Prezcobix® con estos antidepresivos puede incrementar las concentraciones del antidepresivo (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos antidepresivos y puede ser necesario ajustar la dosis del antidepresivo.
Antifúngicos: clotrimazol, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↑ darunavir ↑ cobicistat ↑ antifúngico	La coadministración de Prezcobix® con estos antifúngicos puede incrementar las concentraciones de darunavir, cobicistat y/o el antifúngico (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P). No se debe administrar voriconazol a pacientes que reciben Prezcobix® a menos que una evaluación de la proporción beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con estos antifúngicos. Cuando se usa en combinación con Prezcobix®, la dosis de itraconazol o ketoconazol no debe exceder 200 mg por día.
Antihistamínicos: astemizol, terfenadina	↑ antihistamínicos	La exposición a estos antihistamínicos puede incrementarse cuando se coadministra Prezcobix®. El uso concomitante de Prezcobix® con astemizol

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		y terfenadina está contraindicado.
Antigotosos: colchicina	↑ colchicina	El uso concomitante de Prezcobix® con colchicina puede incrementar las concentraciones de colchicina (inhibición del CYP3A). Referirse a la información del producto de colchicina para las recomendaciones de la dosis. La coadministración de Prezcobix® con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
Antimaláricos: artemeter/lumefantrina	↔ darunavir ↑ artemeter ↑ lumefantrina	La coadministración de Prezcobix® con artemeter/lumefantrina puede incrementar las concentraciones de artemeter y lumefantrina (inhibición del CYP3A). La combinación de Prezcobix® y artemeter/lumefantrina se puede usar sin ajustar la dosis; sin embargo, debido al incremento esperado de la exposición a lumefantrina, la combinación debe usarse con precaución.
Antimicobacterianos: rifabutina, rifampina, rifapentina	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ rifabutina	La coadministración de Prezcobix® con rifabutina, rifampina o rifapentina puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), que puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. La coadministración de Prezcobix® con rifampina está contraindicada. Las concentraciones de rifabutina pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con rifabutina y rifapentina. Si se requiere la combinación de rifabutina y Prezcobix®, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg cada dos días. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Prezcobix® con rifabutina. Esta recomendación es diferente a darunavir potenciado con ritonavir. Consulte la información del producto de darunavir para más detalles.
β-Bloqueadores: carvedilol, metoprolol, timolol	↑ beta- bloqueadores	La coadministración de Prezcobix® y los beta-bloqueadores puede incrementar las concentraciones del beta-bloqueador (inhibición del CYP2D6). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con beta-bloqueadores y se debe considerar una dosis menor del beta-bloqueador.
Bloqueadores del canal de calcio: amlodipina, diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo	↑ bloqueadores del canal de calcio	La coadministración de Prezcobix® con bloqueadores del canal de calcio puede incrementar las concentraciones de los bloqueadores del canal de calcio (inhibición de CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con bloqueadores del canal de calcio.
Anticonceptivos: drospirenona etinilestradiol, noretindrona	↑ drospirenona ↓ etinilestradiol ↓ noretindrona (Basado en consideraciones teóricas)	Cuando se coadministra Prezcobix® con un producto que contenga drospirenona, se recomienda monitoreo clínico debido al potencial de hipercalcemia. No existen datos disponibles para hacer recomendaciones del uso de Prezcobix® con otras hormonas anticonceptivas. Por lo tanto, se recomiendan métodos adicionales o alternativos (no hormonales) de anticoncepción.
Corticoesteroides: Inhalado/Nasal/Sistémico: dexametasona (sistémico)	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de Prezcobix® con dexametasona sistémica puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A) lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con dexametasona (sistémica).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Corticosteroides principalmente metabolizados por el CYP3A: betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona	↑ corticoesteroides	Las concentraciones de los corticoesteroides pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. El uso concomitante puede incrementar el riesgo de desarrollar efectos de los corticoesteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con los corticoesteroides. Se deben considerar alternativas, principalmente para uso a largo plazo.
Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan	↓ darunavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	Las concentraciones de bosentan pueden incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con bosentan y puede ser necesario un ajuste de la dosis de bosentan.
Alcaloides del ergot: ergotamina, ergonovina, dihidroergotamina, metilergonovina	↑ alcaloides del ergot	La exposición a los alcaloides del ergot puede incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. Está contraindicado el uso concomitante de Prezcobix® con los alcaloides del ergot.
Eugeroicos armodafanilo, modafanilo	↓ darunavir ↓ cobicistat	La coadministración de Prezcobix® con armodafanilo o modafanilo puede disminuir las concentraciones de darunavir y/o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y armodafanilo o modafanilo.
Agentes de motilidad gastrointestinal cisaprida	↑ cisaprida	La exposición a cisaprida puede incrementarse cuando se coadministra con Prezcobix®. El uso concomitante de Prezcobix® con cisaprida está contraindicado.
Antagonistas del receptor H ₂ : cimetidina,	↔ darunavir ↔ cobicistat	Basado en consideraciones mecánicas (es decir, acidez gástrica disminuida) no se espera interacción cuando Prezcobix® se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



famotidina, nizatidina, ranitidina		coadministra con los antagonistas del receptor H ₂ . Prezcobix® se puede coadministrar con los antagonistas del receptor H ₂ sin ajustar la dosis.
Agentes que actúan de forma directa contra el virus de la hepatitis (VHC): elbasvir/grazoprevir	↑ grazoprevir	El uso concomitante de elbasvir/grazoprevir y Prezcobix® puede incrementar la exposición a grazoprevir (inhibición del OATP1B1 y CYP3A). El uso concomitante de Prezcobix® con elbasvir/grazoprevir está contraindicado.
glecaprevir/pibrentasvir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	El uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Prezcobix® puede incrementar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de la gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3). No se recomienda la coadministración Prezcobix® con glecaprevir/pibrentasvir.
boceprevir, telaprevir	↓ darunavir ↓ boceprevir ↓ telaprevir	La administración concomitante de Prezcobix® con boceprevir o telaprevir puede disminuir las concentraciones de darunavir, boceprevir y/o telaprevir (mecanismo desconocido). No se recomienda la coadministración de Prezcobix® con boceprevir o telaprevir.
simeprevir	↑ darunavir ↑ simeprevir	No se recomienda la combinación de Prezcobix® y simeprevir.
Productos herbales: hierba de San Juan	↓ darunavir	La coadministración de Prezcobix® con productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) puede causar disminuciones significativas en las concentraciones de darunavir o cobicistat (inducción del CYP3A), lo cual puede causar pérdida del efecto terapéutica y desarrollo de resistencia. La coadministración de Prezcobix® con

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		productos que contienen hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) está contraindicada.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	↑ inhibidores de la HMG-CoA reductasa	El uso concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y Prezcobix® puede incrementar las concentraciones plasmáticas del agente hipolipemiante (inhibición de CYP3A y/o transporte), la cual puede conllevar a eventos adversos como miopatía. La coadministración de Prezcobix® con lovastatina o simvastatina está contraindicada. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y se debe considerar una dosis más baja del agente hipolipemiante. Cuando se desea administrar atorvastatina y Prezcobix®, se recomienda iniciar con una dosis de 10 mg de atorvastatina una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede titularse hasta la respuesta clínica.
Otros agentes modificadores de lípidos	↑ lomitapida	Cuando es coadministrado con Prezcobix® se espera que se incremente la exposición a lomitapida. La coadministración está contraindicada.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	↑ inmunosupresores	La coadministración de Prezcobix® y estos inmunosupresores puede incrementar las concentraciones de los inmunosupresores (inhibición del CYP3A). Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica para el inmunosupresor cuando se coadministra con Prezcobix®. No se recomienda el uso concomitante de everolimus y Prezcobix®.
Agonista beta	↑ salmeterol	La coadministración de Prezcobix® con

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inhhalado: salmeterol		salmeterol puede incrementar las concentraciones de salmeterol (inhibición del CYP3A). La combinación puede causar un incremento en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. No se recomienda la coadministración de Prezco bix ® con salmeterol.
Analgésicos narcóticos: fentanil, oxicodona, tramadol	↑ analgésico	La coadministración de Prezco bix ® con estos analgésicos pueden incrementar las concentraciones del analgésico (inhibición del CYP2D6 y/o CYP3A). Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezco bix ® con estos analgésicos.
Analgésicos narcóticos/ Tratamiento de dependencia de opioides: buprenorfina, buprenorfina/naloxona, naloxona, metadona	↔ buprenorfina ↑ norbuprenorfina ↔ naloxona ↓ metadona	No se requiere un ajuste de dosis previo de buprenorfina o metadona cuando se coadministra con Prezco bix ®. Sin embargo, se recomienda monitoreo clínico cuidadoso ya que la dosis de buprenorfina o metadona podría ajustarse en algunos pacientes.
Antipsicóticos/Neurolépticos: perfenazina, pimozida, lurasidona, quetiapina, risperidona, tioridazina	↑ neurolépticos	La coadministración de Prezco bix ® y estos neurolépticos puede incrementar las concentraciones del neuroléptico (inhibición del CYP3A o CYP2D6). La coadministración de Prezco bix ® con lurasidona y pimozida está contraindicada. El uso concomitante de quetiapina y Prezco bix ® puede incrementar la exposición a quetiapina (inhibición del CYP3A). La dosis de quetiapina debe reducirse sustancialmente cuando se coadministra con Prezco bix ®. Para detalles, referirse a la información para prescribir de quetiapina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con otros neurolépticos descritos y se debe considerar una menor dosis del neuroléptico.
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE-5): avanafilo, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo	↑ inhibidores de PDE-5	La coadministración de Prezcobix® y los inhibidores de la PDE-5 puede incrementar las concentraciones del inhibidor de la PDE-5 (inhibición del CYP3A), la cual puede conllevar a eventos adversos tales como hipotensión, síncope, alteraciones visuales y priapismo. <i>Uso de inhibidores de la PDE-5 para hipertensión arterial pulmonar (HAP):</i> • La coadministración de Prezcobix® con sildenafil está contraindicada. • Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para el uso de tadalafilo con Prezcobix®: <i>Coadministración de tadalafilo en pacientes con Prezcobix®:</i> En pacientes que reciben Prezcobix® por al menos una semana, iniciar con 20mg de tadalafilo mg una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día en base a la tolerancia individual. <i>Coadministración de Prezcobix® en pacientes con tadalafilo:</i> Evitar el uso de tadalafilo durante el inicio de Prezcobix®. Suspender tadalafilo por lo menos 24 horas antes de iniciar Prezcobix®. Por lo menos una semana después del inicio de Prezcobix®, reiniciar con 20 mg de tadalafilo una vez al día. Incrementar a 40 mg una vez al día en base a la tolerancia individual. <i>Uso de los inhibidores de la PDE-5 para la disfunción eréctil:</i> Una dosis única de sildenafil que no

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		exceda 25 mg en 48 horas, una dosis única de vardenafilo que no exceda la dosis de 2.5 mg en 72 horas, o una dosis única de tadalafilo que no exceda la dosis de 10 mg en 72 horas se puede usar incrementando el monitoreo de eventos adversos asociados al inhibidor de la PDE-5. No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y avanafilo.
Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticagrelor	↑ ticagrelor	La coadministración de Prezcobix® con ticagrelor puede incrementar las concentraciones de ticagrelor (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P). No se recomienda la coadministración de Prezcobix® y ticagrelor.
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol	↔ darunavir ↔ cobicistat	No se puede coadministrar Prezcobix® y los inhibidores de la bomba de protones sin ajustar la dosis.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sedantes/Hipnóticos: buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem	↑ sedantes/ hipnóticos	La coadministración de Prezcobix® con estos sedantes/hipnóticos puede incrementar las concentraciones de la benzodiazepina (inhibición del CYP3A). La coadministración de Prezcobix® con midazolam oral o triazolam está contraindicada. La coadministración de midazolam parenteral debe hacerse en un marco que garantice un monitoreo clínico cercano y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar una reducción de la dosis de midazolam parenteral, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam. Se recomienda monitoreo clínico cuando se coadministra Prezcobix® con otros sedantes/hipnóticos descritos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos. La coadministración de Prezcobix® con midazolam oral o triazolam está contraindicada.
--	-------------------------------	---

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados de Prezcobix®, darunavir o cobicistat en mujeres embarazadas.

Prezcobix®, en combinación con un régimen basal, se evaluó en un estudio clínico de 7 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre y el postparto (6-12 semanas). Los datos farmacocinéticos demuestran que la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición a darunavir y cobicistat fue sustancialmente menor durante el embarazo en comparación con el postparto. La respuesta virológica se mantuvo a través del período de estudio en 5 de las 6 mujeres que completaron el estudio; el sujeto con falla virológica no cumplió con el medicamento de estudio.

La terapia con Prezcobix® no debe iniciarse durante el embarazo, y las mujeres que quedan embarazadas durante la terapia con Prezcobix® deben cambiarse a un régimen alternativo. Darunavir/ritonavir se puede considerar como una alternativa.

A exposiciones clínicamente relevantes de darunavir y cobicistat, los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo o la toxicidad reproductiva.

Lactancia

Se desconoce si darunavir, cobicistat o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que darunavir y cobicistat se excretan en la leche. Debido al potencial de transmisión del VIH y al potencial de eventos adversos graves en lactantes, las madres deben ser instruidas para no lactar si están recibiendo Prezcobix®.

Fertilidad

No hubo efecto en el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento de darunavir o cobicistat en ratas. No se espera efectos en el apareamiento o la fertilidad con Prezcobix.

Sobredosis

Síntomas y signos

La experiencia en humanos con sobredosis aguda con Prezcobix® es limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 3200 mg de la solución oral de darunavir solo y hasta 1600 mg de la fórmula en tableta de darunavir combinada con ritonavir a voluntarios sanos sin efectos sintomáticos adversos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe experiencia clínica disponible limitada con cobicistat a dosis mayores que la dosis terapéutica. En dos estudios, se administró una dosis única de 400 mg de cobicistat en un total de 60 sujetos sanos. No se reportaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos a dosis mayores.

Tratamiento

No existe antídoto específico para la sobredosis con Prezcobix®. El tratamiento de la sobredosis con Prezcobix® consiste en medidas de soporte general incluyendo monitoreo de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

Debido a que darunavir y cobicistat se unen fuertemente a las proteínas, es poco probable que la diálisis tenga beneficio en la eliminación significativa de las sustancias activas.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de PREZCOBIX®, darunavir o cobicistat en la capacidad de conducir o usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado mareo en algunos pacientes durante el tratamiento con regímenes que contienen darunavir y se debe tener en cuenta cuando se considera la capacidad de un paciente para conducir u operar maquinaria.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.4.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.4.2.1. FASENRA® 30 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20145261
Radicado : 20191030926 / 20191047443
Fecha : 14/03/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 30 mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Fasenra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre $\geq$ 300 células / μ l) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender fasenra®.

No se conoce si fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender fasenra® hasta que se resuelva la infección.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Fuente Doc. ID 003838800 versión 5.0, basado en CPIL 18 de enero 2019 allegado mediante radicado 20191047443
- Información para prescribir Clave 1-2019, fecha de preparación de la versión marzo de 2019 allegado mediante radicado 20191047443

Nuevas indicaciones:

Indicado como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma severa con fenotipo eosinofílico en pacientes adultos.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas al medicamento

En los estudios clínicos, en pacientes con asma severa con fenotipo eosinofílico las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y faringitis.

Reacciones Adversas al medicamento durante los estudios clínicos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En total, 1.663 pacientes con asma severa no controlada recibieron benralizumab durante los dos estudios clínicos de fase 3 controlados con placebo de 48 a 56 semanas de duración. La Tabla 1 presenta las reacciones adversas de los dos estudios controlados con placebo en pacientes que recibieron benralizumab 30 mg cada 4 semanas durante las 3 primeras dosis y luego, cada 8 semanas.

La frecuencia de reacciones adversas se define según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Pirexia Reacciones en el sitio de inyección	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuentes

* La faringitis se definió por los siguientes términos agrupados: 'Faringitis', 'Faringitis bacteriana', 'Faringitis viral', 'Faringitis estreptocócica'.

** Bajo las reacciones de hipersensibilidad se agruparon los siguientes términos: 'Urticaria', 'Urticaria papulosa' y 'Exantema'.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de inyección

En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el sitio de inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis recomendada de benralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo.

Resumen de datos post comercialización:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de FASENRA. En general, no es posible determinar de manera confiable la frecuencia porque tales reacciones se informaron de forma espontánea en una población de tamaño incierto y, por lo tanto, representan tasas de reporte. La frecuencia de estas reacciones adversas es, por lo tanto, “desconocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Anafilaxia (definida por los términos preferidos agrupados: “Reacción anafiláctica”, “Angioedema”).

Seguridad a largo plazo:

En un estudio de extensión de grupos paralelos, aleatorio, doble ciego, a 56 semanas en pacientes con asma de los Estudios 1, 2 y 3, 842 pacientes fueron tratados con FASENRA® a la dosis recomendada y permanecieron en el estudio. El perfil general de eventos adversos fue similar a los estudios las pruebas de asma descritos anteriormente.

Nuevas interacciones:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de 103 pacientes de 12 a 21 años con asma grave, las respuestas de anticuerpos humorales inducidas por la vacunación contra el virus de la influenza estacional fueron similares entre Benralizumab 30mg y el placebo.

Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y mecanismos de unión a proteínas no intervienen en la depuración del benralizumab. No hay evidencias de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La disminución de eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de las citocinas proinflamatorias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que permita justificar el cambio de la indicación, puesto que en los estudios clínicos SIROCCO y calima el criterio de inclusión fue tener más de 300 eosinófilos / μ L. En el estudio zonda el conteo medio de eosinófilos en la línea base fue de 437 a 535 células/ μ L en el subgrupo de 150 a 300 células/ μ L, quedando distribuidos en el grupo placebo 11 pacientes, en el grupo de administración cada cuatro semanas 10 pacientes y en el de cada 8 semanas 12 pacientes, es decir el grupo de pacientes de 150 a 300 células/ μ L no está bien

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



representado y por lo tanto no se puede concluir favorablemente sobre el balance riesgo beneficio.

3.4.2.2. PERJETA 420 mg

Expediente : 20060320
Radicado : 2017163915 / 20181169566 / 20191041824
Fecha : 07/03/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con ANTIHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría d).

Advertencias y precauciones generales

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (fevi) con fármacos que inhiben la actividad de her2, incluido perjeta. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (dvi [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con perjeta en combinación con herceptin y quimioterapia en comparación con herceptin más quimioterapia. Los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la fevi. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia que contenía una antraciclina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado el uso de perjeta en pacientes con: fevi anterior al tratamiento $<50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (icc); disminución de la fevi a $<50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas de $>360\text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la fevi antes de iniciar el tratamiento con perjeta y a intervalos regulares durante el mismo para comprobar si la fevi se encuentra dentro de los límites normales (v. La tabla 2). Si la fevi disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado o incluso ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de perjeta y herceptin, salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2 recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.6 reacciones adversas).

Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la primera infusión y hasta 60 minutos después y durante las infusiones posteriores de perjeta y hasta 30 minutos después. Si se produjera una reacción importante relacionada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas.

Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han registrado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con perjeta (v. 2.6 reacciones adversas). Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Perjeta está

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes (v. 2.3 contraindicaciones).

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con perjeta, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento. En el ensayo cleopatra en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con perjeta y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con perjeta se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Pertuzumab puede producir diarrea grave. En caso de aparición de diarrea grave, se debe iniciar un tratamiento antidiarreico y se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

Embarazo y lactancia

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Anticoncepción: las mujeres con posibilidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de perjeta y en los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis de perjeta.

Embarazo

Perjeta no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han realizado estudios de perjeta en embarazadas. La administración de perjeta a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embriofetal. Así pues, teniendo en cuenta estos estudios en animales y el mecanismo de acción, se considera que perjeta puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Parto: no se ha estudiado la seguridad del uso de perjeta durante el parto.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

Dado que la igg humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con perjeta, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la semivida de eliminación del pertuzumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas notificadas, no se espera que perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a las pacientes que presenten reacciones a la perfusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019002552 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.4.2 con el fin de:

Revocar la Resolución No. 2019002552 del 29 de enero de 2019 que niega la solicitud de modificación del registro sanitario para el producto PERJETA® 420MG radicada bajo el No. 2017163915 del 10 de noviembre de 2017 de conformidad con los argumentos expuestos y en consecuencia se sirvan aprobar la nueva indicación solicitada para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el cambio de indicación para ser utilizado en pacientes con alto riesgo de recurrencia dada por la presencia de nódulos linfáticos positivos, no se sustenta en un balance beneficio/riesgo adecuado, la relevancia estadística del 17% de reducción del riesgo de recaída ($P=0.0446$) es mínima, sin que exista una relevancia clínica importante, manteniéndose los riesgo de eventos adversos por el uso de terapia dual. La Sala ratifica el concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.3 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191046349
Fecha : 13/03/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 2ml contiene 300mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Conjuntivitis

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Dupixent – Dupilumab CCDS V5 LRC 15 Febrero 2018. Revisión Marzo 2019.
- Información para prescribir Dupixent – Dupilumab CCDS V5 LRC 15 Febrero 2018. Revisión Marzo 2019.

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Dupixent® está indicado como complemento del tratamiento de mantenimiento en pacientes con asma moderado a grave para edades comprendidas entre 12 años y más, incluidos aquellos con o sin un fenotipo eosinofílico.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para reducir el uso de esteroides orales y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma dependiente de esteroides.

Nueva dosificación/ grupo etario

General

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidos de 300 mg administrados cada dos semanas por vía oral para pacientes con asma comórbida dependientes de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a grave para la cual Dupixent® está indicado

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Hipersensibilidad

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe interrumpir la administración de Dupixent® inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento correspondiente. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent® en el programa clínico de desarrollo para el asma.

Conjuntivitis

Se produjo conjuntivitis con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperó o estaban en recuperación durante el periodo de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. Los pacientes deben comunicar la nueva aparición o el empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para el asma grave pueden presentar en ocasiones, junto con la eosinofilia sistémica, características clínicas de vasculitis o neumonía eosinofílica congruentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis, afecciones que a menudo se tratan con una terapia con corticosteroides sistémicos. Estos eventos generalmente, pero no siempre, se asocian con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos a la aparición de una erupción vasculítica, síntomas de empeoramiento pulmonar, complicaciones cardíacas o neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han informado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis coincidentes con granulomatosis eosinofílica con poliangitis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo en el asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas afecciones.

Síntomas Agudos De Asma O Deterioro De La Enfermedad

Dupixent® no debe usarse para tratar síntomas agudos de asma o exacerbaciones agudas. Dupixent® no debe usarse para tratar los broncoespasmos agudos o el estado asmático.

Reducción de la Dosis de Corticosteroides

Los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados no deben interrumpirse de forma

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



abrupta al inicio de la terapia con Dupixent®. Se deben realizar reducciones graduales en la dosis de corticosteroides, si corresponde, bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia o revelar condiciones previamente suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos.

Infección por Helminthos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que sane la infección.

Afecciones Atópicas Concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópica y asma comórbido que no ajusten su tratamiento sin consultar antes con los médicos. Cuando interrumpa la administración de Dupixent®, considere los posibles efectos en otras enfermedades atópicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado no allegó resumen de acuerdo a los lineamientos establecidos en la guía para la presentación de modificaciones al registro sanitario para la dirección de medicamentos y productos biológicos

3.4.2.4 HEMLIBRA®

Expediente : 20135003
Radicado : 20191048465
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Productos Roche S.A.
Composición:
Cada mL contiene 150mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Hemlibra está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII. Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (ccpa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del ccpa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor vii activado humano recombinante (rfviiia).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa) y a todos los análisis basados en el tppa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor VIII (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el tppa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor VIII. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Resultados afectados por hemlibra	resultados no afectados por hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa)	tiempo de coagulación
activado	pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tppa
resistencia a la proteína c activada basada en el tppa	pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del fviii
tiempo de trombinap	pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombinap
pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor VIII*	inmunoanálisis (p. Ej.: enzimo
inmunoanálisis de adsorción, métodos	

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



turbidométricos) pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del fviii pruebas genéticas de factores de la coagulación

* pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del fviii en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco

Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario

Nuevas indicaciones:

Hemlibra® está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir su frecuencia en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con o sin inhibidores del factor VIII. Hemlibra® puede usarse en todos los grupos de edad.

Nueva dosificación / grupo etario:

Hemlibra® se administra mediante una dosis de carga de 3 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de:

1,5 mg/kg una vez por semana (c1sem) o

3 mg/kg cada dos semanas (c2sem) o

6 mg/kg cada cuatro semanas (c4sem)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

- **hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII**
- **hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.**

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Nueva dosificación / grupo etario:

Hemlibra® se administra mediante una dosis de carga de 3 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de:

**1,5 mg/kg una vez por semana (c1sem) o
3 mg/kg cada dos semanas (c2sem) o
6 mg/kg cada cuatro semanas (c4sem)**

3.4.2.5 LUCENTIS® 10 MG / ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191047959
Fecha : 15/03/2019
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial con 0.23mL contiene 2.3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la degeneración macular asociada a la edad (dmae) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (nvc) secundaria a miopía patológica (mp);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (emd);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (ovr) (oclusión de rama venosa retiniana -orvr- u oclusión de la vena central de la retina -ovcr-).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (pio) en los 60 minutos siguientes a la inyección de lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la pio. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del vegf (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase iii de la dmae neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La

Frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 23 de Octubre 2018
- Información para prescribir Versión de 23 de Octubre 2018

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado en adultos para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular («húmeda»);

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana —ORVR— u oclusión de la vena central de la retina —OVCR—).

Lucentis® está indicado en lactantes prematuros para el tratamiento de: la retinopatía de la prematuridad (RP).

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

Vial de un solo uso (adultos y lactantes prematuros) únicamente para administración intravítrea. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial entraña riesgo de contaminación del producto y de una ulterior infección ocular.

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis en adultos es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

La dosis recomendada de Lucentis en lactantes prematuros es de 0,2 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,02 ml. El tratamiento de la RP se inicia con una única dosis y se puede administrar bilateralmente el mismo día. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), de la disfunción visual debida a EMD o a edema macular secundario a OVR, y de la disfunción visual debida a NVC o a NVC secundaria a MP

El tratamiento en adultos se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés treat-and-extend regimen), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Tratamiento de la RP en lactantes prematuros

El tratamiento en lactantes prematuros se inicia con una única inyección. Se puede administrar tratamiento adicional si hay signos de actividad de la enfermedad.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Consúltese en el apartado instrucciones de uso y manejo la información sobre la preparación de lucentis.

En adultos, se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los lactantes prematuros, se debe introducir la aguja entre 1,0 y 2,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, dirigiéndola hacia el nervio óptico. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,02 ml.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control (tratamiento simulado, definido en el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacodinámica, o terapia fotodinámica —TFD— con verteporfina) según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

Población de RP

Se estudió la seguridad de Lucentis en dosis de 0,2 mg en el ensayo clínico de seis meses de duración (RAINBOW), en el que se incluyó a 73 lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad tratados con ranibizumab. Los eventos oculares observados en el ensayo RAINBOW concordaban con los vistos en los adultos tratados con 0,5 mg de ranibizumab. En general, los eventos no oculares registrados en este ensayo concordaban con los que cabía prever en esta población de pacientes que presentaban múltiples comorbilidades debido a la prematuridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se deben allegar estudios clínicos adicionales con menor riesgo de sesgo y con mayor tiempo de seguimiento que permita concluir sobre el beneficio en variables de desenlace como agudeza visual.

3.4.2.6. OPDIVO® 100 mg/ 10 ml

Expediente : 20091924
Radicado : 20181131240 / 20191002949 / 20191022809
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iib/iic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nsclc, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Carcinoma de células renales

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones: Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Precauciones y advertencias: Opdivo (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo. Opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo. reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculo- esquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora alcance respecto a la respuesta Auto No. 2018011971 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.4.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de referencia.

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nueva sección:

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza el concepto hasta tanto se de respuesta a los requerimientos realizados para el radicado 20191026739, teniendo en cuenta que la indicación incluye el uso de la asociación de estos dos principios activos.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. MABTHERA ROCHE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10MG/ML MABTHERA CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 500MG/50ML

Expediente : 226777
Radicado : 20191028861
Fecha : 19/02/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada mL de solución contiene 10mg de Rituximab

Forma farmacéutica:
Solución concentrada para infusión
Solución inyectable

Indicaciones:
Linfoma no hodgkiniano:

MabThera i.v. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

MabThera i.v. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide

MabThera i.v. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que MabThera i.v. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

MabThera/Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Contraindicaciones:

MabThera está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al rituximab, a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

☐ Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera i.v.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de MabThera i.v., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suele revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica i.v. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con MabThera i.v. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

☐ Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a MabThera i.v.

Eventos pulmonares:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera i.v. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera i.v. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera i.v./s.c. Se han descrito casos de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v./s.c. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera i.v. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera i.v.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

MabThera i.v. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de MabThera i.v. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de MabThera i.v., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera i.v. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de MabThera i.v. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspenderá MabThera i.v. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos (v. 2.6 Reacciones adversas, Granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y poliangitis microscópica). En los pacientes con GPA y PAM, MabThera i.v. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos (v. la información para los pacientes con artritis reumatoide, más atrás).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de MabThera i.v. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión i.v. de MabThera.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado Reacciones relacionadas con la infusión, más atrás).

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera i.v. MabThera i.v. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera i.v. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con MabThera i.v. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían MabThera i.v. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con MabThera, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar MabThera i.v. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con MabThera i.v.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con MabThera i.v. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con MabThera i.v. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera i.v.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera i.v. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera i.v. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera i.v., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera i.v.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera i.v. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda administrar MabThera i.v. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de MabThera sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con MabThera i.v. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

MabThera i.v. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente MabThera en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron MabThera como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con MabThera i.v.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido MabThera i.v. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de MabThera i.v. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBGL) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron MabThera i.v. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el DLBGL (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

(Remitirse al documento CDS 28, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite).

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de MabThera i.v. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de MabThera i.v. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de MabThera y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de MabThera i.v. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con MabThera en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el DLBCL)

En un estudio (U4391g) realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de MabThera i.v. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de MabThera i.v., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de MabThera i.v. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

MabThera i.v. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con MabThera i.v. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de MabThera i.v. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de MabThera i.v.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con MabThera i.v. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de MabThera i.v. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con MabThera y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de MabThera i.v. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de MabThera i.v.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con MabThera i.v.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de MabThera i.v. o se asociaron a factores



predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes (v. 2.4 Advertencias y precauciones). No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de MabThera i.v. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con MabThera i.v. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de MabThera i.v. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥ 65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (≥ 65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de MabThera fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

A continuación se resume el perfil de seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron MabThera i.v. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de MabThera i.v., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

(Remitirse al documento CDS 28, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite).

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de MabThera i.v. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con MabThera i.v., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, <1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de MabThera i.v., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a MabThera i.v. La premedicación con glucocorticoides por vía i.v. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de MabThera i.v. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de MabThera i.v. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con MabThera i.v. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a MabThera i.v. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con MabThera i.v. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con MabThera i.v. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con MabThera i.v. en el estudio clínico hasta el mes 6*

(Remitirse al documento CDS 28, en la carpeta “Prescriptor información, inserto” de este trámite).

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con MabThera i.v. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. MabThera i.v. se administró en combinación con glucocorticoides i.v., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con MabThera i.v., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de MabThera fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con MabThera i.v. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con MabThera i.v. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con MabThera i.v., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de MabThera i.v.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con MabThera i.v. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de MabThera i.v. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con MabThera i.v. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del MabThera i.v. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del MabThera i.v. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con MabThera i.v., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de MabThera i.v. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera i.v. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Vía intravenosa (i.v.)

Dosificación y Grupo etario:
Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

MabThera debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de MabThera, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de MabThera. Cuando MabThera se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos

Formulación intravenosa

La formulación i.v. de MabThera no debe administrarse por vía s.c.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de MabThera i.v. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

☐ Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. (R i.v) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R i.v. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6 ciclos de R i.v. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a MabThera i.v. pueden recibir MabThera i.v. en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera i.v. en dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, MabThera i.v. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera i.v. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosa

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea >25 ×10⁹/l, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía i.v., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de MabThera i.v. (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un ciclo de MabThera i.v. consta de 2 infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión i.v. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o MabThera, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg i.v. al día durante 1-3 días, en combinación con MabThera i.v., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS 28.0 de Julio de 2016, aprobado mediante Resolución 2018041348 de 26-Sep-2018 y Resolución 2018049769 de 16-Nov-2018 allegado mediante radicado No. 20191028861
- Información para prescribir versión CDS 28.0 de Julio de 2016, aprobado mediante Resolución 2018041348 de 26-Sep-2018 y Resolución 2018049769 de 16-Nov-2018 allegado mediante radicado No. 20191028861

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.2. FILGRASTIM 300 MCG / ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20002046
Radicado : 20191040884
Fecha : 06/03/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 300mcg de Filgrastim (rHu-G-CSF)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para enfermedades malignas (con excepción de la leucemia mieloide crónica y de los síndromes mielodisplásicos) y reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea que se considere que presentan un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada. La eficacia y la seguridad del filgrastim son similares en los adultos y en los niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En niños y adultos con neutropenia congénita grave, clínica o idiopática, con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 0,5 \times 10^9/l$ y una historia de infecciones graves o recurrentes, la administración a largo plazo de filgrastim está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y la duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Tratamiento de la neutropenia persistente (RAN $\leq 1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas. Tampoco debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Filgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Filgrastim o peg-Filgrastim. Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se genere inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra Filgrastim es generalmente baja. Como ocurre con todos los medicamentos biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce. Filgrastim no está indicado para el tratamiento de estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, Filgrastim debe administrarse con precaución. La seguridad y eficacia de la administración de Filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16) no está establecida.

Otras precauciones especiales

La monitorización de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten osteoporosis y sean tratados con Filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían Filgrastim y peg-Filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de Filgrastim y peg-Filgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

La administración de dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 µg/kg/día) de Filgrastim, se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/L$ o superior en menos del 5 % de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con Filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de Filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento solamente con Filgrastim, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (por ejemplo con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito.

Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de Filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides.

Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido notificados casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras.

Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. De todos modos, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos, y pacientes, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ejemplo examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia).

En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim.

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3 %) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12 % de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31 % de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3 % de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular.

Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con Filgrastim en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10 % de los pacientes y de forma grave en un 3 %.

También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculo esquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculo esquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes Con Cancer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	Enfermedad del injerto contra el huésped		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre		Pseudogota		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo Tos Disnea	Hemoptisis	Síndrome de distrés respiratorio agudo Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Infiltración en el		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas				
Trastornos hepato biliares	Gamma-glutamyl transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Alopecia		Síndrome de Sweet Vasculitis cutánea		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia Fatiga Inflamación de la mucosa Dolor	Dolor torácico			

Movilización de PBPC en Pacientes Sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a 1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a 1/100)	Raras (≥1/10.000)	Muy raras (≥1/100.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Leucocitosis	Esplenomegalia	Ruptura esplénica Esplenomegalia Crisis de células falciformes		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia		
--	--	--	---------------	--	--

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia Anemia	Ruptura esplénica Trombocitopenia	Crisis de células falciformes		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

Pacientes con VIH

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/10.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia	Crisis de células falciformes		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético				
Trastornos renales y urinarios					Glomerulonefritis

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de Filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en el 41 % de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en el 35 % de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2 % de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2 % de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3 % de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia con respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido en forma definitiva la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso del producto desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Intravenosa, Subcutánea.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

A continuación, se describen la posología y vía de administración según cada indicación en particular.

Quimioterapia citotóxica convencional

La dosis recomendada de Filgrastim es de 0,5 MU 5 µg/kg/día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante ensayos clínicos aleatorizados con Filgrastim, se utilizó una dosis subcutánea de 230 µg/m²/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosificación diaria de Filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Filgrastim. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Filgrastim antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5 % en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada de Filgrastim es de 1,0 MU 10 µg/kg/ día. La primera dosis de Filgrastim debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de <i>Filgrastim</i>
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días	Reducir a 0,5 MU (5µg/kg/día)
Si el RAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más	Suspender <i>Filgrastim</i>
Si el RAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de <i>Filgrastim</i> siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Filgrastim debe administrarse en perfusión intravenosa de

30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas.

Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

La dosis recomendada de Filgrastim cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU 10 µg/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias.

La administración de Filgrastim debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU 5 µg/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Filgrastim administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Filgrastim debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea.

En perfusiones Filgrastim debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5 %.

Filgrastim tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Filgrastim debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 µg)/kg/día de 4 a

5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Filgrastim debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Filgrastim.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En ensayos clínicos con Filgrastim, el 97 % de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis $\leq 24 \mu g/kg/día$. En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Filgrastim por encima de $24 \mu g/kg/día$.

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Filgrastim es 0,1 MU ($1 \mu g$)/kg/ día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU ($4 \mu g$)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9/L$). En ensayos clínicos con Filgrastim, $> 90 \%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10 \%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU ($10 \mu g$)/kg/día para revertir la neutropenia.

Para mantener el recuento normal de neutrófilos: Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU ($300 \mu g$)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En ensayos clínicos con Filgrastim, se requirió la administración de 30 MU ($300 \mu g$)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Filgrastim debe administrarse en inyección subcutánea.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Filgrastim han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Filgrastim en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales.

No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso Pediátrico en pacientes con NCG (neutropenia crónica grave) y cáncer:

El 65 % de los pacientes estudiados en un programa de ensayo realizado con Filgrastim sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191040884

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar información de seguridad poscomercialización analizada en donde se incluya la información generada en el país (Colombia).

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, revisada la versión 01 del PGR, se solicita Incluir: Riesgos Identificados importantes: Reacciones anafiláctica, leucocitocis, Glomerulonefritis. Riesgos potenciales importantes: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), Inmunogenicidad, Síndrome de fuga capilar.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe allegar el documento del inserto e información para prescribir en forma legible.

3.6.3. TETAVAX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 29151
Radicado : 2017059343
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:
Una dosis (0.5mL) contiene 40UI de Toxoide tetánico

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Prevención del tétanos, y en especial: Profilaxis del tétanos postexposición en caso de heridas recientes que puedan estar contaminadas por esporas tetánicas, en sujetos que no han recibido inmunización primaria o en los cuales esta es incompleta o se desconoce. Profilaxis del tétanos neonatal en las mujeres no inmunizadas contra el tétanos en edad fértil o embarazadas, en los países en los que el tétanos neonatal es frecuente. Vacunación primaria. Vacunación de refuerzo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

El riesgo letal asociado al tétanos en la profilaxia postexposición en caso de herida excluye toda contraindicación potencial.

En otros casos:

- Hipersensibilidad a uno de los componentes de la vacuna.
- Contraindicaciones habituales para todas las vacunaciones: es preferible aplazar la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.
- Reacción de hipersensibilidad o trastorno neurológico aparecidos después de una inyección anterior de esta vacuna.

Precauciones y advertencias:

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. La vacunación normalmente está justificada cuando no está completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso raro de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

La inmunogenicidad de la vacuna se podría alterar con un tratamiento inmunosupresor o en estado inmunodeficiencia. En estos casos, se recomienda esperar el final del tratamiento para vacunar o asegurarse de la buena protección del sujeto. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con inmunodeficiencia crónica, como la infección por VIH, si la patología presente permite la inducción de una respuesta de anticuerpos aunque sea limitada.

Con el fin de prevenir reacciones de hipersensibilidad, evitar la administración en las personas que han recibido una inmunización primaria completa o una dosis de refuerzo durante los 5 años anteriores.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacuna en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

Según los datos de declaraciones espontáneas, los siguientes acontecimientos se informaron después de la comercialización de TETAVAX. Estos acontecimientos se informaron muy raramente ($< 0,01\%$), sin embargo, su incidencia exacta no puede ser calculada de manera precisa

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

- Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

- Trastornos del sistema nervioso

Cefálea, vértigos

- Trastornos vasculares

Hipotensión (en un contexto de reacción de hipersensibilidad de tipo I).

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Síntomas de tipo alérgico como una urticaria, prurito generalizado, o eritema.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Mialgia, artralgia.

- Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración

Pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección como por ejemplo dolor, rash, endurecimiento o edema durante las 48 horas siguientes y persistir durante uno o dos días. La formación de un nódulo subcutáneo puede a veces acompañar estas reacciones. Se han informado raramente casos de abscesos asépticos. La incidencia y la gravedad de estos fenómenos locales pueden verse influenciadas por el lugar, la vía y el método de administración al igual que por el número de dosis anteriores recibidas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fiebre temporal.

Malestar.

Todas estas reacciones se han observado la mayoría de las veces, en personas hiperinmunizadas, en particular en aquellas que han recibido refuerzos demasiado frecuentes.

Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con TETAVAX sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de TETAVAX):

Síndrome de Guillain Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Apnea en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo).

Interacciones:

No hay inconveniente conocido a la administración de esta vacuna en el curso de una misma sesión de vacunación con otras vacunas usuales inyectadas en lugares separados.

Vía de administración:

Debido a que esta vacuna se adsorbe, es preferible administrarla por vía intramuscular con el fin de disminuir al máximo las reacciones locales. Los sitios recomendados son la cara anterolateral del muslo o del brazo.

La vía subcutánea profunda también puede emplearse.

La vía intradérmica no debe utilizarse.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo 1: 5 a 10 años

Grupo 2: > 10 años

(Ver esquema de vacunación en el RCP, página 2).

Posología

Profilaxis del tétanos postexposición:

En caso de una herida menor, el médico debe evaluar previamente el riesgo de contaminación de ésta por *Clostridium tetani*, al nivel del sitio de la herida.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de la desinfección de la herida, su desbridamiento y la administración de la vacuna, en algunos casos debe administrarse simultáneamente en otro lugar del cuerpo una inmunización pasiva con una inmunoglobulina humana antitetánica.

Es necesario iniciar una vacunación primaria en los sujetos que hayan padecido tétanos, porque la enfermedad clínica no induce la producción fiable de anticuerpos.

Profilaxis del tétanos neonatal:

Las mujeres en edad fértil y las embarazadas aún no inmunizadas deben recibir dos dosis sucesivas de esta vacuna con un intervalo mínimo de 4 semanas. De ser posible, la primera inyección debe administrarse preferentemente al menos 90 días antes del parto.

Vacunación primaria:

Si es necesario administrar una vacunación primaria a un adulto, el esquema vacunal consiste en 2 dosis sucesivas con 1 ó 2 meses de intervalo, seguidas de un refuerzo administrado entre 6 y 12 meses después de la segunda inyección.

Vacunación de refuerzo:

Una dosis de 0,5 ml diez años después de la vacunación primaria y luego cada diez años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 07/2016 allegado mediante radicado 2017059343
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017059343
- Resumen de características del producto Versión RA_0051770 del 10 de Diciembre del 2010, allegado mediante radicado No. 2017059343

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Una dosis (0.5mL) contiene 40UI de Toxoide tetánico

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Prevención del tétanos, y en especial: Profilaxis del tétanos postexposición en caso de heridas recientes que puedan estar contaminadas por esporas tetánicas, en sujetos que no han recibido inmunización primaria o en los cuales esta es incompleta o se desconoce. Profilaxis del tétanos neonatal en las mujeres no inmunizadas contra el tétanos en edad fértil o embarazadas, en los países en los que el tétanos neonatal es frecuente. Vacunación primaria. Vacunación de refuerzo.

Contraindicaciones:

El riesgo letal asociado al tétanos en la profilaxis postexposición en caso de herida excluye toda contraindicación potencial.

En otros casos:

- **Hipersensibilidad a uno de los componentes de la vacuna.**
- **Contraindicaciones habituales para todas las vacunaciones: es preferible aplazar la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.**
- **Reacción de hipersensibilidad o trastorno neurológico aparecidos después de una inyección anterior de esta vacuna.**

Precauciones y advertencias:

En aquellos sujetos que presenten un síndrome de Guillain Barré o una neuropatía del plexo braquial tras la administración anterior de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de vacunar con una vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en la evaluación cuidadosa de los posibles beneficios y riesgos. La vacunación normalmente está justificada cuando no

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



está completado el programa de primovacunación (es decir con menos de tres dosis administradas).

No inyectar por vía intravascular: asegurarse de que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso raro de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

La inmunogenicidad de la vacuna se podría alterar con un tratamiento inmunosupresor o en estado inmunodeficiencia. En estos casos, se recomienda esperar el final del tratamiento para vacunar o asegurarse de la buena protección del sujeto. No obstante, se recomienda la vacunación de individuos con inmunodeficiencia crónica, como la infección por VIH, si la patología presente permite la inducción de una respuesta de anticuerpos aunque sea limitada.

Con el fin de prevenir reacciones de hipersensibilidad, evitar la administración en las personas que han recibido una inmunización primaria completa o una dosis de refuerzo durante los 5 años anteriores.

Debe tenerse muy en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de vigilancia respiratoria durante 48-72 horas cuando se administren las dosis de primovacunación en los muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de embarazo) y particularmente aquéllos que tienen antecedentes de inmadurez respiratoria. Debido al beneficio considerable de la vacunación en estos lactantes, la administración no debe suspenderse ni aplazarse.

Reacciones adversas:

Según los datos de declaraciones espontáneas, los siguientes acontecimientos se informaron después de la comercialización de TETAVAX. Estos acontecimientos se informaron muy raramente ($< 0,01\%$), sin embargo, su incidencia exacta no puede ser calculada de manera precisa

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía.

- Trastornos del sistema inmunitario

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad de tipo I

- **Trastornos del sistema nervioso**

Cefálea, vértigos

- **Trastornos vasculares**

Hipotensión (en un contexto de reacción de hipersensibilidad de tipo I).

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Síntomas de tipo alérgico como una urticaria, prurito generalizado, o eritema.

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Mialgia, artralgia.

- **Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**

Pueden aparecer reacciones en el lugar de la inyección como por ejemplo dolor, rash, endurecimiento o edema durante las 48 horas siguientes y persistir durante uno o dos días. La formación de un nódulo subcutáneo puede a veces acompañar estas reacciones. Se han informado raramente casos de abscesos asépticos. La incidencia y la gravedad de estos fenómenos locales pueden verse influenciadas por el lugar, la vía y el método de administración al igual que por el número de dosis anteriores recibidas.

Fiebre temporal.

Malestar.

Todas estas reacciones se han observado la mayoría de las veces, en personas hiperinmunizadas, en particular en aquellas que han recibido refuerzos demasiado frecuentes.

Reacciones adversas potenciales (es decir, que no han sido informados directamente con TETAVAX sino con otras vacunas que contenían uno o varios de los elementos antigénicos de TETAVAX):

Síndrome de Guillain Barré y neuropatía del plexo braquial tras la administración de una vacuna que contenga el toxoide tetánico.

Apnea en los muy prematuros (nacidos $\leq$ 28 semanas de embarazo).

Interacciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay inconveniente conocido a la administración de esta vacuna en el curso de una misma sesión de vacunación con otras vacunas usuales inyectadas en lugares separados.

Vía de administración:

Debido a que esta vacuna se adsorbe, es preferible administrarla por vía intramuscular con el fin de disminuir al máximo las reacciones locales. Los sitios recomendados son la cara anterolateral del muslo o del brazo.

La vía subcutánea profunda también puede emplearse.

La vía intradérmica no debe utilizarse.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo 1: 5 a 10 años

Grupo 2: > 10 años

(Ver esquema de vacunación en el RCP, página 2).

Posología

Profilaxis del tétanos postexposición:

En caso de una herida menor, el médico debe evaluar previamente el riesgo de contaminación de ésta por *Clostridium tetani*, al nivel del sitio de la herida.

Además de la desinfección de la herida, su desbridamiento y la administración de la vacuna, en algunos casos debe administrarse simultáneamente en otro lugar del cuerpo una inmunización pasiva con una inmunoglobulina humana antitetánica.

Es necesario iniciar una vacunación primaria en los sujetos que hayan padecido tétanos, porque la enfermedad clínica no induce la producción fiable de anticuerpos.

Profilaxis del tétanos neonatal:

Las mujeres en edad fértil y las embarazadas aún no inmunizadas deben recibir dos dosis sucesivas de esta vacuna con un intervalo mínimo de 4 semanas. De ser posible, la primera inyección debe administrarse preferentemente al menos 90 días antes del parto.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunación primaria:

Si es necesario administrar una vacunación primaria a un adulto, el esquema vacunal consiste en 2 dosis sucesivas con 1 ó 2 meses de intervalo, seguidas de un refuerzo administrado entre 6 y 12 meses después de la segunda inyección.

Vacunación de refuerzo:

Una dosis de 0,5 ml diez años después de la vacunación primaria y luego cada diez años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión 07/2016 allegado mediante radicado 2017059343, la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017059343 y el Resumen de características del producto Versión RA_0051770 del 10 de Diciembre del 2010, allegado mediante radicado No. 2017059343.

3.6.4. RIXUBIS

Expediente : 20067035
Radicado : 20181170318 / 20191028896 / 20191042461
Fecha : 08/03/2019
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 500 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 2000 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Rixubis [Factor IX de Coagulación (Recombinante)] es un factor antihemofílico indicado para:

- Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.
- Manejo perioperatorio en pacientes con hemofilia B.
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.

Rixubis no está indicado para la inducción de la tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a RIXUBIS o a sus excipientes, incluyendo proteínas de hámster.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Señales de fibrinólisis.

Precauciones y advertencias:

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. En caso de que se produzcan síntomas, suspenda la administración de rixubis y proceda con el tratamiento adecuado. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de hámster (cho), las cuales están presente en cantidades ínfimas el producto.
- Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) a rixubis. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor ix en el plasma o la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, debería realizarse un ensayo que mida la concentración de inhibidores del factor ix.
- Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor ix en pacientes con hemofilia b e inhibidores del factor ix.
- El uso de productos de factor ix ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más comunes, observadas en >1% de los sujetos en los estudios clínicos fueron: disgeusia, dolor en la extremidad y resultados positivos en la prueba de anticuerpos a furina.

Interacciones: NA

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Esta indicado en adultos y en uso pediátrico.

Profilaxis de rutina

La dosis recomendada para pacientes tratados previamente (PTP) es 40 a 60 unidades internacionales por kg dos veces a la semana. Puede ser necesario ajustar la dosis, dependiendo de la edad del paciente, del fenotipo de sangrado y de la actividad física.

Tabla 1

Dosis para el control y la prevención de episodios hemorrágicos

Tipo de episodio hemorrágico	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular o en tejidos blandos superficial	20-30	12-24	Como minimo 1 día, hasta lograr la cicatrización
Moderado Sangrado intramuscular o en tejidos blandos con disección; sangrado en membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Entre 2-7 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización
Mayor Sangrado faringeo, retrofaringeo, retroperitoneal, del sistema nervioso central	50-100	12-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización

Tabla 2

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor p.ej., extracción dental	30-60	24	Como mínimo 1 día, hasta lograr la cicatrización
Mayor p.ej., intracraneal, intraabdominal, intratorácica, reemplazo articular	80-100	8-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016276 emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017
- Información para prescribir versión V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017
- Declaración sucinta versión V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SEMNNIMB, numeral 3.2.3.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 500 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 2000 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Rixubis [Factor IX de Coagulación (Recombinante)] es un factor antihemofílico indicado para:

- **Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.**
- **Manejo perioperatorio en pacientes con hemofilia B.**
- **Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.**

Rixubis no está indicado para la inducción de la tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con:

- **Hipersensibilidad conocida a RIXUBIS o a sus excipientes, incluyendo proteínas de hámster.**
- **Coagulación intravascular diseminada (CID).**
- **Señales de fibrinólisis.**

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. En caso de que se produzcan síntomas, suspenda la administración de rixubis y proceda con el tratamiento adecuado. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de hámster (cho), las cuales están presente en cantidades ínfimas el producto.
- Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) a rixubis. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor ix en el plasma o la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, debería realizarse un ensayo que mida la concentración de inhibidores del factor ix.
- Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor ix en pacientes con hemofilia b e inhibidores del factor ix.
- El uso de productos de factor ix ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes, observadas en >1% de los sujetos en los estudios clínicos fueron: disgeusia, dolor en la extremidad y resultados positivos en la prueba de anticuerpos a furina.

Interacciones:

Ninguna

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Esta indicado en adultos y en uso pediátrico.

Profilaxis de rutina

La dosis recomendada para pacientes tratados previamente (PTP) es 40 a 60 unidades internacionales por kg dos veces a la semana. Puede ser necesario ajustar la dosis, dependiendo de la edad del paciente, del fenotipo de sangrado y de la actividad física.

Tabla 1

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis para el control y la prevención de episodios hemorrágicos

Tipo de episodio hemorrágico	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular o en tejidos blandos superficial	20-30	12-24	Como mínimo 1 día, hasta lograr la cicatrización
Moderado Sangrado intramuscular o en tejidos blandos con disección; sangrado en membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Entre 2-7 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización
Mayor Sangrado faringeo, retrofaringeo, retroperitoneal, del sistema nervioso central	50-100	12-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización

Tabla 2
Dosis para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor p.ej., extracción dental	30-60	24	Como mínimo 1 día, hasta lograr la cicatrización
Mayor p.ej., intracraneal, intraabdominal, intratorácica, reemplazo articular	80-100	8-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto version V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017, Información para prescribir versión V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017 y la Declaración sucinta Version V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017.

**3.6.5. ERITROPOYETINA 2000 U.I / mL
 ERITROPOYETINA 4000 U.I / mL
 ERITROPOYETINA 10000 U.I / mL**

Expediente : 20002042
Radicado : 20191040926
Fecha : 06/03/2019
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 2000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante
Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 4000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante
Cada jeringa prellenada con 1mL de solución inyectable contiene 10000UI de Eritropoyetina alfa humana recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Regulador hormonal de células rojas en la sangre, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis, en anemias de disturbios como artritis reumatoidea y enfermedad neoplásica.

- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia.
- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica.

La eritropoyetina está indicada en el tratamiento de la anemia asociada a falla renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis (etapa terminal de la insuficiencia renal crónica) así como en pacientes que no están en diálisis. La eritropoyetina se indica para disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. En estudios controlados, los pacientes experimentaron un riesgo importante de vida, reacciones adversas cardiovasculares serias y stroke cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), para alcanzar un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl. Ningún estudio ha identificado un nivel target de hemoglobina, dosis de AEE, o una estrategia de dosificación que no incremente estos riesgos. Por lo tanto, el tratamiento debe ser individualizado y se debe utilizar la dosis más baja de eritropoyetina para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

No está indicado el uso de eritropoyetina para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de eritropoyetina puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento, pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia.

Previo al inicio de la terapia, deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina, y ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/ml. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia

Se indica la terapia con eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias no mieloides, donde la anemia es debida al efecto de la quimioterapia concomitante. El uso de eritropoyetina permite disminuir el número de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia por al menos 2 meses. Es necesario mantener la menor dosis terapéutica de eritropoyetina para evitar las transfusiones. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia hormonal, productos terapéuticos biológicos, o radioterapia a pesar de estar recibiendo quimioterapia mielosupresiva concomitante.

La eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia mielosupresiva cuando el resultado anticipado es la curación.

El uso de la eritropoyetina no ha demostrado, en estudios clínicos controlados, mejorar los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga, o bienestar del paciente.

Contraindicaciones:

Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash, no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de eritropoyetina no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación. En algunas mujeres el tratamiento con eritropoyetina favoreció la reaparición de los ciclos menstruales, por lo tanto la posibilidad de embarazo deberá valorarse, y se sugerirá la implementación de un método anticonceptivo adecuado y eficaz.

Hematología

Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con eritropoyetina portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de eritropoyetina no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.

En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con eritropoyetina se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con eritropoyetina.

La hemoglobina en pacientes con falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana, en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse 1 vez por semana hasta que se estabilice la hemoglobina y luego en forma periódica.

Respuesta demorada o disminuida

Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:

1. Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio.
8. Osteítis fibrosa quística.
9. Aplasia pura de células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR y realizar la investigación en suero de anticuerpos contra eritropoyetina recombinante.

Evaluación férrica

Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse un déficit absoluto o funcional de hierro. El déficit funcional de hierro, con niveles normales de ferritina, pero saturación de transferrina normal, se debe presumiblemente a la imposibilidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro sérico dividido por la capacidad de unión del mismo). En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por eritropoyetina. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con eritropoyetina deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

Advertencias:

Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

En estudios clínicos controlados en pacientes con IRC comparando objetivos más altos de hemoglobina (13 – 14 g/dl) con objetivos más bajos (9 – 11.3 g/dl), los AEE aumentaron el riesgo de muerte, infartos de miocardio, stroke, falla cardíaca congestiva, trombosis del acceso vascular de hemodiálisis, y otros eventos tromboembólicos en los grupos donde el target de hemoglobina era más alto. Ningún estudio clínico hasta el momento ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de eritropoyetina o estrategia de dosis que no aumente estos riesgos.

Utilizar la mínima dosis de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Utilizar AEE para llegar a un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dl incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves y no se ha demostrado que provean beneficios adicionales. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y stroke. Los pacientes con IRC y una respuesta insuficiente de hemoglobina a la terapia con AEE pueden tener incluso un riesgo mayor de reacciones cardiovasculares y de mortalidad que en otros pacientes. Un aumento de la hemoglobina de más de 1 g/dl, en menos de 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.

En estudios clínicos controlados de pacientes con cáncer, los AEE incrementaron los riesgos de muerte y de reacciones adversas cardiovasculares serias. Estas reacciones adversas incluyeron infarto de miocardio y stroke. En estudios clínicos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



controlados, los AEE incrementaron el riesgo de muerte en pacientes con cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que experimentan procedimientos ortopédicos.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral.

Los AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia, y en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia o enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón u otros cánceres diferentes que no se encontraban en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina a alcanzar en estos estudios fue entre 12 y 15.5 g/dl.

Aplasia pura de células rojas.

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas (APCR) con el uso de eritropoyetina. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que recibían eritropoyetina por vía SC. Si durante el curso del tratamiento se observa falta de respuesta debe ser evaluado para determinar la etiología de la falta de respuesta, incluyendo la presencia de anticuerpos neutralizantes. En caso de sospecharse que la etiología es la formación de anticuerpos anti eritropoyetina, debe suspenderse el tratamiento con eritropoyetina y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas. No se reportaron casos de APCR con el uso de Eritropoyetina.

Albúmina (Humana)

Eritropoyetina contiene albúmina, un derivado del plasma humano. El riesgo de transmisión de enfermedades virales con el uso de este derivado plasmático es extremadamente bajo, debido a los pasos de screening efectivos que se realizan. Existe un riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) que también se considera extremadamente raro. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD con el uso de albúmina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal crónica

Hipertensión

Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con eritropoyetina hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de que no parece haber un efecto presor directo de la eritropoyetina, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con eritropoyetina. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del tratamiento existente. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina.

Debe prestarse especial atención para controlar de cerca la presión arterial y tratarla agresivamente en los pacientes tratados con eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentoso antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el ascenso de la hemoglobina es superior a 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la hipertensión arterial.

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes con IRC que participaban de estudios clínicos con eritropoyetina. La incidencia de convulsiones es mayor durante los primeros 90 días de tratamiento, la presión arterial y la presencia de síntomas neurológicos premonitores deben ser controladas de cerca.

Debe advertirse a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas como manejar u operar maquinaria pesada durante este periodo de tiempo. A pesar de no haber una relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas: Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas con uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) o anemia severa (con o sin citopenias) se ha reportado en pacientes en tratamiento con eritropoyetina, en la experiencia post marketing.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede verse influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo a la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedades de base. Es por esto que las comparaciones entre la incidencia de formación de diferentes anticuerpos entre diferentes preparados puede resultar confusa.

En un estudio retrospectivo descriptivo con Eritropoyetina, en 82 pacientes, en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti eritropoyetina en ningún caso.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

El análisis de los estudios indica que la eritropoyetina es en general bien tolerada. Los eventos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la falla renal crónica y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con eritropoyetina.

Porcentaje De Pacientes Que Reportan Eventos Adversos

Evento	% (N=200)	Evento	% (N=200)
Hipertensión	24	Vómitos	8
Cefalea	16	Dolor Torácico	7
Artralgias	11	Reacciones de piel (sitio de	7
Náuseas	11	Astenia	7
Edema	9	Mareos	7
Fatiga	9	Trombosis del acceso	7
Diarrea	9		

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos adversos reportados se produjeron algunas horas después de la administración de eritropoyetina, fueron raros, moderados y transitorios, incluyendo: reacción local en el sitio de inyección en pacientes en diálisis y síntomas pseudo gripales como artralgias y mialgias. Entre los pacientes pediátricos la frecuencia de los eventos adversos es similar.

Hipertensión

Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos de la hemoglobina. En el estudio retrospectivo de Eritropoyetina entre los 82 pacientes en 3 casos se reportó agravación de la hipertensión arterial, en pacientes previamente tratados.

Se observó un caso de aparición de hipertensión en un paciente que comenzó el tratamiento con Eritropoyetina.

Convulsiones

En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2.5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, cómo por ejemplo conducir u operar maquinaria pesada durante este periodo.

Reacciones alérgicas

No se observaron reacciones alérgicas o anafilácticas serias. Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, moderados y transitorios.

Trombosis venosa o de la FAV

Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con eritropoyetina pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos. En el estudio retrospectivo en 82 pacientes se observaron 2 casos de trombosis de la fístula

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arterio venosa. Dichos casos no pudieron relacionarse causalmente con el uso de Eritropoyetina.

Pacientes con cáncer y quimioterapia

Porcentaje De Pacientes Que Reportan Eventos Adversos

Evento	% (N=63)	Evento	% (N=63)
Fiebre	29	Fatiga	13
Diarrea	21	Dificultad respiratoria	13
Náuseas	17	Parestesia	11
Vómitos	17	Infección del tracto	11
Edema	17	Mareos	5
Astenia	13	Dolor en el tronco	3

Interacciones:

Las siguientes drogas pueden causar interacciones con eritropoyetina:

Drogas antihipertensivas:

El uso de eritropoyetina puede provocar el aumento de la presión arterial, en especial si el hematocrito aumenta muy rápidamente. Puede requerirse la utilización de más terapia antihipertensiva.

Heparina:

Durante la hemodiálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para evitar la aparición de fenómenos trombóticos favorecidos por el aumento del volumen de glóbulos rojos.

Suplementación con hierro:

El requerimiento de hierro puede aumentar debido a su utilización en la producción de glóbulos rojos. Muchos médicos recomiendan el aporte de hierro en todos los pacientes que no reciben transfusiones de sangre. Algunos pacientes pueden requerir aporte de hierro parenteral.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal crónica

Las dosis de inicio con eritropoyetina se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 UI/kg IV o SC 3 veces por semana.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Diálisis:

-Iniciar el tratamiento con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl.

-Si los niveles de hemoglobina se acercan o exceden los 11 g/dl, reducir o interrumpir la dosis de eritropoyetina.

-La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea. Para pacientes pediátricos se recomienda una dosis inicial de 50 UI/kg 3 veces por semana intravenosa o subcutánea.

Para pacientes con Enfermedad Renal Crónica no en Diálisis:

Considerar solamente el tratamiento inicial con eritropoyetina cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl y si aplica en las siguientes consideraciones:

-La disminución de la tasa de hemoglobina indica la probabilidad del requerimiento de una transfusión.

-Reducir el riesgo de aloinmunización y/o otros riesgos relacionados a las transfusiones de glóbulos rojos.

-Si el nivel de hemoglobina excede los 10 g/dl, reduzca o interrumpa la dosis de eritropoyetina, y use la dosis más baja de eritropoyetina suficiente para reducir la necesidad de una transfusión de glóbulos rojos.

-La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma intravenosa o subcutánea.

• Ajuste de dosis

No se recomienda aumentar la dosis con más frecuencia de una vez cada cuatro semanas, los descensos de dosis pueden aplicarse antes, evitar los ajustes frecuentes de dosis. Si la hemoglobina aumenta rápidamente (más de 1 g/dl en dos

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas) reducir la dosis de eritropoyetina en un 25%. Para los pacientes que no responden adecuadamente si la hemoglobina no aumenta más de 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento, incrementar la dosis un 25%.

Eritropoyetina puede ser administrado por inyección SC o por inyección IV puncionando el puerto de inyección de la vía venosa del paciente. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de Eritropoyetina, puede realizarse, previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso del paciente, enbolo, al final del procedimiento dialítico. En pacientes adultos con IRC que no están en diálisis la eritropoyetina puede administrarse tanto por vía IV (siguiendo el procedimiento especificado antes) como por inyección SC. No se debe puncionar directamente la vena del paciente con la aguja inserta en la jeringa prellenada de Eritropoyetina. Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse eritropoyetina sin supervisión médica tanto por vía IV como SC.

La tabla a continuación es una guía para la dosificación en pacientes con IRC.

Dosis de inicio en	50-100 UI/kg 3 veces por semana IV o
Dosis de inicio en	50 UI/kg 3 veces por semana IV o SC.
Reducir la dosis un	La hemoglobina aumenta más de 1 g/dl
Aumentar la dosis un	La hemoglobina es < 10 g/dl y no ha

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.

Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina a pesar del uso apropiado de la eritropoyetina en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de eritropoyetina y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes, ya que es poco probable que mejoren la respuesta y pueden tener riesgos aumentados.

Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de la hemoglobina, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con eritropoyetina en caso de no respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evaluación pre tratamiento del hierro

Previo y durante el tratamiento con eritropoyetina deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará adecuadamente la eritropoyesis inducida por la eritropoyetina.

Falta de respuesta o ausencia de respuesta

Cerca del 95% de los pacientes con insuficiencia renal crónica respondieron con incrementos clínicamente significativos del hematocrito y casi todos fueron independientes de las transfusiones en un plazo de aproximadamente 2 meses después de iniciada la terapia con eritropoyetina. Si un paciente no responde o no se logra mantener la respuesta, deberán considerarse otras causas de falta de respuesta.

Pacientes con cáncer en quimioterapia

El tratamiento con eritropoyetina debe iniciarse en pacientes oncológicos solamente cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dl, y se planea mantener el tratamiento con quimioterapia por al menos 2 meses.

Aunque no se puede estipular el nivel sérico de eritropoyetina por encima del cual es poco probable que los pacientes responden favorablemente a la terapia con eritropoyetina, no se recomienda la administración de la droga a pacientes con niveles de eritropoyetina sérica elevados (ejemplo > 200 mUI/ml).

La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina $\geq$ 10 g/dl. La hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables.

El tratamiento deberá ser titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de eritropoyetina en pacientes pediátricos (de 5 a 18 años) es de 600 UI/kg IV semanal. Suspender el uso de eritropoyetina una vez completado el curso de quimioterapia.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajuste de dosis

Administración 3 veces por semana

Dosis de Inicio:	Adultos 150 UI/kg SC tres veces por semana.
Reducir la dosis 25% cuando:	La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.
Aumentar la dosis a 300 UI/kg tres veces por semana si:	La respuesta no es satisfactoria (no hay reducción en los requerimientos de transfusiones o no hay aumento en los niveles de hemoglobina) luego de 4 semanas para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.
Discontinuar:	Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.

Administración semanal

Dosis de Inicio:	Adultos 40.000 UI/kg SC. Pediatría 600 UI/kg IV (máximo 40.000 UI).
Reducir la dosis 25% cuando:	La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar las transfusiones o si aumenta > 1 g/dl en un periodo de 2 semanas.
Suspender la dosis si:	La hemoglobina excede el nivel necesario para evitar transfusiones. Reiniciar con una dosis un 25% por debajo de la dosis previa, cuando la hemoglobina llega a niveles donde la transfusión puede volver a ser necesaria.
Aumentar la dosis si:	La respuesta no es satisfactoria (no hay aumento en los niveles de hemoglobina de ≥ 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento) para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina más bajo, suficiente para evitar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. Para adultos 60.000 UI/kg SC semanal. Para Pediatría 900 UI/kg IV (máximo 60.000 UI).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Discontinuar:	Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida a través de los niveles de hemoglobina o si siguen siendo necesarias las transfusiones.
---------------	--

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Ver Apéndice 2 del PSUR para el medicamento.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191040926

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.6. GENOTROPIN 5.3MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCION

Expediente : 228038
Radicado : 20181188497 / 20191036239
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 16 UI de Compartimiento I: Somatropina 5.3 Mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la prepubertad con insuficiencia renal crónica. Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (CATH-UP) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

No debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Genotropin®. Genotropin® no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin® a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anormalidad, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader- Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<1/100); Raro ($\geq 1/10000$ a <1/1000); muy raro (<1/10000); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $1/100$ a $1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $1/100$	Raro $\geq 1/10000$	Muy Raro $< 1/1000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia [†]			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección [§]					Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/10000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética *
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema periférico* Reacción en el sitio
Investigaciones						Disminución de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						re [†]
--	--	--	--	--	--	-----------------

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por de sistema órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000	Raro >1/100	Muy Raro <1/100	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia [†]
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia*

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						Mialgia*
						Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/1000	Muy Raro <1/1000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente 1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 <1/100	Raro >1/10	Raro <1/10	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema				Reacción en el sitio de inyección\$
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por de sistema órganos	Muy >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/1000	Muy Raro <1/10	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos)
--------------------------------------	--------------	-----------------------------	--------------------------	-----------------	-------------------	--

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



						disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema					Reacción en el sitio de inyección ^{\$}
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia post-comercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce la significancia clínica de esta interacción potencial.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² corporal
Deficiencia de la hormona del	0.025–	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crecimiento				
Síndrome de Turner	0.045–	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal Crónica	0.045–	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader- Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035–	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento

La dosis inicial recomendada es 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 IU) por día. La dosis final se debe titular individualmente según sea necesario en relación a la edad y el género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 IU) por día. Las mujeres podrían requerir dosis mayores que los hombres. Debido a que la producción fisiológica normal de la hormona de crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis podrían reducirse. Se podría utilizar la respuesta clínica, efectos secundarios, y determinación de IGF-I en suero como guía para la titulación de dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016499 emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 16 UI de **Compartimiento I: Somatropina 5.3 Mg**

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica. Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (CATH-UP) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

No debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Genotropin®. Genotropin® no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin® a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados. En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader- Willi. En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia [†]			

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección ^s					Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/10000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
--------------------------------------	------------------------	-----------------------	--------------------------	------------------	----------------------	--

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes)						Leucemia [†]
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema periférico* Reacción en el sitio [§]
Investigaciones						Disminución de la hemoglobina [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Acta No. 07 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000	Raro >1/100	Muy Raro <1/100	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia [†]
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección [§]				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y



posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/1000	Muy Raro <1/1000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección ^s				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente 1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 <1/100	Raro >1/10	Raro <1/10	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia [†]
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia Hipertensión Intracraneal Benigna				

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema				Reacción en el sitio de inyección [§]
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a	Raro >1/1000	Muy Raro <1/10	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes o 2



Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema					Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia post-comercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce la significancia clínica de esta interacción potencial.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025–	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045–	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal Crónica	0.045–	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035–	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0
--	--------	-------------	-----------	-----------

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento

La dosis inicial recomendada es 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 IU) por día. La dosis final se debe titular individualmente según sea necesario en relación a la edad y el género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 IU) por día. Las mujeres podrían requerir dosis mayores que los hombres. Debido a que la producción fisiológica normal de la hormona de crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis podrían reducirse. Se podría utilizar la respuesta clínica, efectos secundarios, y determinación de IGF-I en suero como guía para la titulación de dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.9.0.N10

3.6.7. XYNTHA 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20005016
Radicado : 20191036661
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 500UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Ver también la sección 4.8.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones Adversas al Medicamento</i>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre
^a Solo ReFacto	

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.⁵⁰

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título >5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral	30-60	Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.	60-100	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para Profilaxis

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.6.8. XYNTHA 250 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20005015
Radicado : 20191036684
Fecha : 28/02/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250UI de Moroctocog Alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster. Xyntha® puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia.

Si se producen reacciones alérgicas y anafilácticas, debe suspenderse la administración de Xyntha® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizadores de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado.

Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad precoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir Xyntha®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para garantizar una respuesta terapéutica adecuada.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha® a un paciente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a Xyntha® se enumeran en la tabla a continuación.

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anormalidades en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre
^a Solo ReFacto	

Se han observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de productos.

En un estudio de seguridad y eficacia clínica con ReFacto AF, en pacientes tratados previamente (PTP, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo con ReFacto AF (estudio 306), se observaron 1 inhibidor de novo y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinación del laboratorio central) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida a ReFacto AF, con una mediana de 169 DE

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores con ReFacto AF es menor al 4,17% mediante un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTP con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibían tratamiento con ReFacto AF.50

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor en 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibían ReFacto AF para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título > 5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento para la tolerancia inmunitaria (IT). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para IT en 10. La IT tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en ReFacto AF. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían ReFacto AF para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para ReFacto AF), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían ReFacto AF, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor de coagulación VIII recombinante con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Xyntha® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

Xyntha® puede utilizarse en adultos y niños. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, que

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de Xyntha® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar Xyntha® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con Xyntha®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para Hemorragia y Cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral	30-60	Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.
Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.	60-100	Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para Profilaxis

Xyntha® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.9. KOATE® D.V.I. 250 UI

Expediente : 19900493
Radicado : 20191037376
Fecha : 01/03/2019
Interesado : Dentons Cardenas & Cardenas Abogados Propiedad Intelectual S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la que esté demostrada una deficiencia en la actividad del factor coagulante del plasma, el factor VIII. Koate-DVI proporciona la forma de reemplazar temporalmente el factor de coagulación carente para corregir o prevenir episodios hemorrágicos o para cirugía de emergencia o electiva en pacientes hemofílicos.

Koate-DVI es un concentrado desecado de complejo de factor VIII de coagulación y factor von Willebrand humanos Koate-DVI no ha sido investigado para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand y por lo tanto no está aprobado para este uso.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Úsese bajo estricta vigilancia médica. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.

6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano. En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron Leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Vía Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en las hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, revisada la versión 1,3 del PGR de KOATE® D.V.I 250 UI por tratarse de una renovación, se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina. Potenciales.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Fisicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10. FOSTIMON®

Expediente : 19990266
Radicado : 20181183805 / 20191027662
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Centro De Biomedicina Reproductiva Del Valle S.A.

Composición:

Cada vial contiene 75 UI de Urofolitopina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Pacientes con endocrinopatías de origen tiroideo, suprarrenal, tumores hipofisarios, ováricos, hemorragias uterinas de origen indeterminado, uso de especialista.

Precauciones y advertencias:

Las autoinyecciones de Fostimon deben realizarse solo por pacientes motivados, entrenados y bien informados. Antes de las autoinyecciones, se le debe mostrar al paciente cómo realizar una inyección subcutánea, mostrándole dónde se puede administrar la inyección y cómo preparar la solución para inyectar.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han informado casos de hipersensibilidad durante ensayos clínicos con Fostimon. Sin embargo, en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a otras gonadotropinas, es posible que se produzca una reacción anafiláctica. En estos pacientes, la primera inyección de Fostimon se administrará bajo supervisión médica directa y las instalaciones de reanimación cardiopulmonar deberían estar disponibles en los alrededores.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja según corresponda y se deben evaluar contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, los pacientes deben ser evaluados para detectar hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, para los cuales se proporcionan tratamientos específicos apropiados.

Los pacientes sometidos a estimulación del crecimiento folicular pueden desarrollar hiperestimulación debido a una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo folicular múltiple. En los procedimientos de ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la aparición de la hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede convertirse en un efecto indeseable grave caracterizado por quistes ováricos grandes propensos a la ruptura. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento rara vez causa una hiperestimulación significativa a menos que se administre hCG para desencadenar la ovulación. Por lo tanto, es prudente no administrar hCG y aconsejar al paciente que se abstenga del coito o que use métodos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente la respuesta ovárica mediante ultrasonografía antes y durante el ciclo de estimulación, especialmente en pacientes con PCOD.

En pacientes sometidos a procedimientos de TAR el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados. En pacientes sometidos a un tratamiento para la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos aumenta en comparación con la concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazos múltiples, se recomiendan las ecografías y las medidas de estradiol. En pacientes anovulatorios, el riesgo de SHO y

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo múltiple aumenta con un estradiol sérico $> 900 \text{ pg / ml}$ (3300 pmol / L) y más de 3 folículos de 14 mm o más de diámetro. En ART existe un mayor riesgo de OHSS con un estradiol sérico $> 3000 \text{ pg / ml}$ / 11000 pmol / L) y 20 o más folículos de 12 mm o más de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es $> 5500 \text{ pg / ml}$ (20200 pmol / L) y cuando hay 40 o más folículos en total, se recomienda suspender la administración de hCG.

La adherencia a la dosis recomendada de Fostimon, el régimen de administración y la monitorización cuidadosa de la terapia minimizarán la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (consulte las Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.8 Reacciones adversas).

La incidencia de la pérdida espontánea de embarazos es mayor en pacientes tratados con FSH que en la población general, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros trastornos de la fertilidad.

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede eliminarse por completo cuando se administran medicamentos preparados con orina humana.

Esto también se aplica a los agentes patógenos que aún se desconocen hasta la fecha.

Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un proceso de extracción / purificación, que incluye pasos de eliminación y / o inactivación viral. Este proceso ha sido validado utilizando virus estándar, particularmente VIH, Herpesvirus y Papilomavirus.

No se informaron casos de contaminación viral asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

Reacciones adversas:

Se han observado reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

Se debe considerar la posible aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) durante un tratamiento con Fostimon.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este síndrome puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PCOD. Los primeros síntomas del SHO son el dolor abdominal asociado con náuseas, vómitos y aumento de peso. En casos severos pero raros, es posible que el SHEO con agrandamiento de los ovarios pueda estar acompañado de ascitis o hidrotórax, así como de eventos tromboembólicos más graves. En casos raros, estos efectos también pueden ocurrir independientemente de OHSS. Si se producen los síntomas antes mencionados, se recomienda un examen médico detallado con examen de ultrasonografía.

En caso de respuesta ovárica excesiva, se debe interrumpir el tratamiento con Fostimon y se debe suspender el tratamiento con hCG para inducir la ovulación. Esto reducirá el riesgo de desarrollar OHSS.

En pacientes sometidos a tratamiento con Fostimon, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural, como es el caso con otros tratamientos para la inducción de la ovulación. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelas. En pacientes sometidos a procedimientos de fecundación in vitro, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la cantidad de embriones reemplazados.

En casos raros, el tromboembolismo arterial se ha asociado con un tratamiento con menotropinas humanas / gonadotropinas coriónicas. Esto puede suceder también con Fostimon.

La incidencia de la pérdida del embarazo es comparable a la incidencia en mujeres con otros trastornos de la fertilidad. El embarazo ectópico puede ocurrir en mujeres con antecedentes de trastornos tubáricos.

Interacciones:

El uso concomitante de Fostimon con otros agentes utilizados para estimular la ovulación puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso simultáneo de agonistas de GnRH para inducir la supresión hipofisaria puede necesitar el aumento de la dosis de Fostimon necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos en los estudios de Fostimon.

Vía de administración:

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Anovulación (incluido PCOD):

El objetivo de un tratamiento con FOSTIMON es desarrollar un solo folículo maduro de De Graaf a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostimon se puede administrar mediante inyección diaria. En pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe ajustarse a la respuesta individual del paciente, evaluada midiendo el tamaño del folículo por ultrasonografía y / o niveles de estrógeno.

Un régimen comúnmente utilizado comienza en 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37.5 UI (hasta 75 UI), con intervalos de 7 o 14 días preferiblemente, para lograr una respuesta adecuada pero no excesiva.

Las dosis máximas diarias de FSH generalmente no deben exceder 225 UI.

Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar a una dosis inicial más alta que en el ciclo anterior.

Una vez que se obtiene la respuesta ideal, se debe administrar una única inyección de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon. Se debe recomendar al paciente que tenga coito el día de la inyección de hCG y al día siguiente.

En caso de una respuesta excesiva, el tratamiento debe suspenderse y la hCG retenerse (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente a una dosis más baja que en el ciclo anterior.

- Hiperestimulación ovárica controlada durante ART

Un protocolo comúnmente utilizado para la superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Fostimon diariamente a partir del segundo o tercer día del ciclo. El tratamiento continúa hasta que se haya logrado un desarrollo folicular suficiente

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(evaluado mediante el control de las concentraciones séricas de estrógenos y / o el examen ecográfico) con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente (normalmente no más de 450 UI diarias). El desarrollo folicular adecuado generalmente se logra en promedio alrededor del décimo día de tratamiento (5 a 20 días).

Una inyección única de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG administrada 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon, para inducir la maduración folicular final.

La disminución de la hipófisis para suprimir el pico de LH endógeno y para controlar los niveles basales de LH ahora se logra comúnmente mediante la administración de una hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

En un protocolo comúnmente usado, la administración de Fostimon comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento con agonista, ambos tratamientos se continúan hasta que se ha logrado un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de regulación negativa de la hipófisis con agonista

Se administran 150 a 225 UI de Fostimon durante los primeros siete días. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta ovárica del paciente.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018016278 emitido mediante Acta No. 16 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181183805

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas,

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 75 UI de Urofolitropina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Pacientes con endocrinopatías de origen tiroideo, suprarrenal, tumores hipofisarios, ováricos, hemorragias uterinas de origen indeterminado, uso de especialista.

Precauciones y advertencias:

Las autoinyecciones de Fostimon deben realizarse solo por pacientes motivados, entrenados y bien informados. Antes de las autoinyecciones, se le debe mostrar al paciente cómo realizar una inyección subcutánea, mostrándole dónde se puede administrar la inyección y cómo preparar la solución para inyectar.

No se han informado casos de hipersensibilidad durante ensayos clínicos con Fostimon. Sin embargo, en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a otras gonadotropinas, es posible que se produzca una reacción anafiláctica. En estos pacientes, la primera inyección de Fostimon se administrará bajo supervisión médica directa y las instalaciones de reanimación cardiopulmonar deberían estar disponibles en los alrededores.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja según corresponda y se deben evaluar contraindicaciones putativas para el

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo. En particular, los pacientes deben ser evaluados para detectar hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, para los cuales se proporcionan tratamientos específicos apropiados.

Los pacientes sometidos a estimulación del crecimiento folicular pueden desarrollar hiperestimulación debido a una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo folicular múltiple. En los procedimientos de ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la aparición de la hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede convertirse en un efecto indeseable grave caracterizado por quistes ováricos grandes propensos a la ruptura. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento rara vez causa una hiperestimulación significativa a menos que se administre hCG para desencadenar la ovulación. Por lo tanto, es prudente no administrar hCG y aconsejar al paciente que se abstenga del coito o que use métodos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente la respuesta ovárica mediante ultrasonografía antes y durante el ciclo de estimulación, especialmente en pacientes con PCOD.

En pacientes sometidos a procedimientos de TAR el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados. En pacientes sometidos a un tratamiento para la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos aumenta en comparación con la concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazos múltiples, se recomiendan las ecografías y las medidas de estradiol. En pacientes anovulatorios, el riesgo de SHO y embarazo múltiple aumenta con un estradiol sérico $> 900 \text{ pg / ml}$ (3300 pmol / L) y más de 3 folículos de 14 mm o más de diámetro. En ART existe un mayor riesgo de OHSS con un estradiol sérico $> 3000 \text{ pg / ml}$ (11000 pmol / L) y 20 o más folículos de 12 mm o más de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es $> 5500 \text{ pg / ml}$ (20200 pmol / L) y cuando hay 40 o más folículos en total, se recomienda suspender la administración de hCG.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La adherencia a la dosis recomendada de Fostimon, el régimen de administración y la monitorización cuidadosa de la terapia minimizarán la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (consulte las Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.8 Reacciones adversas).

La incidencia de la pérdida espontánea de embarazos es mayor en pacientes tratados con FSH que en la población general, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros trastornos de la fertilidad.

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede eliminarse por completo cuando se administran medicamentos preparados con orina humana.

Esto también se aplica a los agentes patógenos que aún se desconocen hasta la fecha.

Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un proceso de extracción / purificación, que incluye pasos de eliminación y / o inactivación viral. Este proceso ha sido validado utilizando virus estándar, particularmente VIH, Herpesvirus y Papilomavirus.

No se informaron casos de contaminación viral asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

Reacciones adversas:

Se han observado reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

Se debe considerar la posible aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) durante un tratamiento con Fostimon.

Este síndrome puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PCOD. Los primeros síntomas del SHO son el dolor abdominal asociado con náuseas, vómitos y aumento de peso. En casos severos pero raros, es posible que el SHEO con agrandamiento de los ovarios pueda estar acompañado de ascitis o hidrotórax, así como de eventos tromboembólicos más graves. En casos raros, estos efectos también pueden ocurrir independientemente de OHSS. Si se

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producen los síntomas antes mencionados, se recomienda un examen médico detallado con examen de ultrasonografía.

En caso de respuesta ovárica excesiva, se debe interrumpir el tratamiento con Fostimon y se debe suspender el tratamiento con hCG para inducir la ovulación. Esto reducirá el riesgo de desarrollar OHSS.

En pacientes sometidos a tratamiento con Fostimon, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural, como es el caso con otros tratamientos para la inducción de la ovulación. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelas. En pacientes sometidos a procedimientos de fecundación in vitro, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la cantidad de embriones reemplazados.

En casos raros, el tromboembolismo arterial se ha asociado con un tratamiento con menotropinas humanas / gonadotropinas coriónicas. Esto puede suceder también con Fostimon.

La incidencia de la pérdida del embarazo es comparable a la incidencia en mujeres con otros trastornos de la fertilidad. El embarazo ectópico puede ocurrir en mujeres con antecedentes de trastornos tubáricos.

Interacciones:

El uso concomitante de Fostimon con otros agentes utilizados para estimular la ovulación puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso simultáneo de agonistas de GnRH para inducir la supresión hipofisaria puede necesitar el aumento de la dosis de Fostimon necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos en los estudios de Fostimon.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- **Anovulación (incluido PCOD):**

Acta No. 07 de 2019 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El objetivo de un tratamiento con FOSTIMON es desarrollar un solo folículo maduro de De Graaf a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostimon se puede administrar mediante inyección diaria. En pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe ajustarse a la respuesta individual del paciente, evaluada midiendo el tamaño del folículo por ultrasonografía y / o niveles de estrógeno.

Un régimen comúnmente utilizado comienza en 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37.5 UI (hasta 75 UI), con intervalos de 7 o 14 días preferiblemente, para lograr una respuesta adecuada pero no excesiva.

Las dosis máximas diarias de FSH generalmente no deben exceder 225 UI. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar a una dosis inicial más alta que en el ciclo anterior.

Una vez que se obtiene la respuesta ideal, se debe administrar una única inyección de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon. Se debe recomendar al paciente que tenga coito el día de la inyección de hCG y al día siguiente.

En caso de una respuesta excesiva, el tratamiento debe suspenderse y la hCG retenerse (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente a una dosis más baja que en el ciclo anterior.

- **Hiperestimulación ovárica controlada durante ART**

Un protocolo comúnmente utilizado para la superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Fostimon diariamente a partir del segundo o tercer día del ciclo. El tratamiento continúa hasta que se haya logrado un desarrollo folicular suficiente (evaluado mediante el control de las concentraciones séricas de estrógenos y / o el examen ecográfico) con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente (normalmente no más de 450

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



UI diarias). El desarrollo folicular adecuado generalmente se logra en promedio alrededor del décimo día de tratamiento (5 a 20 días).

Una inyección única de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG administrada 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon, para inducir la maduración folicular final.

La disminución de la hipófisis para suprimir el pico de LH endógeno y para controlar los niveles basales de LH ahora se logra comúnmente mediante la administración de una hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH).

En un protocolo comúnmente usado, la administración de Fostimon comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento con agonista, ambos tratamientos se continúan hasta que se ha logrado un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de regulación negativa de la hipófisis con agonista

Se administran 150 a 225 UI de Fostimon durante los primeros siete días. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta ovárica del paciente.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181183805

La Sala considera que revisada la versión 0,1 del PGR por tratarse de una renovación, el interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. BRIGATINIB

Radicado : 20181227774
Fecha : 06/11/2018
Interesado : Takeda S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Mayo de 2019 al interesado Takeda S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Brigatinib.

3.7.2. BELEODAQ / BELINOSTAT

Radicado : 20191077642
Fecha : 26/04/2019
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Mayo de 2019 al interesado Vitalchem Laboratories de Colombia S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto beleodaq / belinostat (conceptos. Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5., Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3).

3.7.3. BIKTARVY

Radicado : 20191032527
Fecha : 22/02/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Mayo de 2019 al interesado Biotoscana Farma S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Biktarvy (concepto. Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4).

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20181076892 / 20181209330 / 20191027019
Fecha : 15/02/2019
Interesado : Takeda S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.2.4.5 de SEMNNIMB.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.8.2. SPECTRILA (r-L Asparaginasa)

Expediente : 20156169
Radicado : 20181261803 / 20191019492

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1., en el sentido de indicar que la Sala ha revisado la solicitud sobre el estudio de la inclusión del medicamento r-L Asparaginasa x 500 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con las inclusiones y exclusiones de medicamentos en el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. Para la inclusión del medicamento en las Normas farmacológicas debe haberse evaluado la calidad, eficacia y seguridad por la Sala especializada de la Comisión Revisora.
3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende el análisis las siguientes características del producto:
 - Eficacia
 - Seguridad
 - Dosificación
 - Indicaciones
 - Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
 - Relación beneficio-riesgo
 - Toxicidad
 - Farmacocinética
 - Condiciones de comercialización

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Restricciones especiales**
- 4. El medicamento rL- asparaginasa x 500 UI/1mL se encuentra incluido en las normas farmacológicas 6.0.0.0.N10
- 5. El medicamento rL- asparaginasa x 500 UI/1mL cuenta con evaluación farmacológica aprobada para las siguientes indicaciones “indicado como componente de un tratamiento antineoplásico combinado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y en adultos

En la solicitud allegada no se aportan soportes para demostrar que se cumple con la definición y criterios estipulados en el decreto 481 de 2004 por lo tanto se requiere dar respuesta a los siguientes requerimientos:

- No aportan información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes
- No allegan soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad
- Se requiere ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado. (Ya se encuentra la asparaginasa erwiniana y la E Coli asparaginasa 1000 UI/1mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles y se cuenta con titular con disponibilidad de L asparaginasa E Coli)

Siendo las 16:00 del día 30 de Mayo de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

LINA MARIA CABANZO CASTRO
Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUCIA AYALA RODRIGUEZ
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos (E)
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 07 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018