



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 07, 08, 09, 10 Y 11 DE MARZO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 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 virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. PIQRAY® ALPELISIB 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199754
Radicado : 20211056897 / 20211209123
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray 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)

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. 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 han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

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 una reacción cutánea severa, 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 una reacción cutánea severa, 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 procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

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 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 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).

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA $\geq$ 126 mg/dl [$\geq$ 7,0 mmol/l] y/o HbA1c $\geq$ 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 $\geq$ 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado $\geq$ 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) 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 a 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 a 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 a 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, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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:

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 notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/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 -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) 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 cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) 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 cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 + fulvestran t 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
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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
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-glutamyltransferasa 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
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
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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
Linfedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
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 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). 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.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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					
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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

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 y/o de fulvestrant.

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 a 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 tratar 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 y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/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 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos 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) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) 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 del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima ($C_{\max}$) 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es 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. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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.

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

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 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de 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, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) 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, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>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 ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. 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 GA 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 GA 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 GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, 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 corresponda^{2,3} (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 GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl. Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
¹ Los valores de glucosa en ayunas 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. ² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadonas 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 a 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.	

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. 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.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Grado	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. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampuloso, 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.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado ¹	Recomendación
Grado 1	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.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , 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. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	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. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	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 permanentemente la administración de Piqray.
¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE. ² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray. ³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.	

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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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.

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 han 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.

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. 2021012024 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211056897
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica de Alpelisib en la indicación “...en combinación con Fulvestrant 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”, dado que si bien en el estudio pivotal SOLAR-1 se encontraron datos favorables en sobrevida libre de progresión en los pacientes con la mutación PIK3CA, el estudio no tuvo poder para demostrar diferencias en sobrevida global, se trata de un análisis de subgrupo. Si bien se observa una tendencia a un modesto efecto en sobrevida global, esta se acompaña de frecuentes eventos adversos que conducen a la suspensión del tratamiento en una proporción importante de pacientes. Adicionalmente, tampoco se evidencia mejoras en la calidad de vida.

3.1.1.2. PIQRAY® ALPELISIB 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199783
Radicado : 20211057089 / 20211209135
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray 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:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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. 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 han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

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 una reacción cutánea severa, 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 una reacción cutánea severa, 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 procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

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 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥ 126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/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 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) 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 a 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 a 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 a 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, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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:

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 notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/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-glutamyltransferasa

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) 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 cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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 + fulvestran t 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
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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
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					
Hiper glucemia	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

ACTA NO. 00 DE 2022 SEMINIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
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
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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



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 + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
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
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 (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). 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.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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					
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

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

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 Piqrax 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 Piqrax y/o de fulvestrant.

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 a 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 Piqrax 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 tratar 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)

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 y/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 procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/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 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos 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) o

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK 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 hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) 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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) 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 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.

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

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.

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

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 5 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.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de 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, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) 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, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>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 ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. 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 GA 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 GA 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 GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, 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 corresponda^{2,3} (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 GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl. Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.
¹ Los valores de glucosa en ayunas 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. ² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadonas 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 a 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.	

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. 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.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Grado	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. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, 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.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Grado ¹	Recomendación
Grado 1	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.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , 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. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	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. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	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 permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

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

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

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.

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 han 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.

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. 2021012025 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211057089
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y teniendo en cuenta que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 12 de 2021

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





SEMNNIMB numeral 3.1.1.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica de Alpelisib en la indicación “...*en combinación con Fulvestrant 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*”, dado que si bien en el estudio pivotal SOLAR-1 se encontraron datos favorables en sobrevida libre de progresión en los pacientes con la mutación PIK3CA, el estudio no tuvo poder para demostrar diferencias en sobrevida global, se trata de un análisis de subgrupo. Si bien se observa una tendencia a un modesto efecto en sobrevida global, esta se acompaña de frecuentes eventos adversos que conducen a la suspensión del tratamiento en una proporción importante de pacientes. Adicionalmente, tampoco se evidencia mejoras en la calidad de vida.

3.1.1.3. ZEJULA® TOSILATO DE NIRAPARIB MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE NIRAPARIB

Expediente : 20213253
Radicado : 20211212165
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene tosilato de Niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de Niraparib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

ZEJULA está indicado:

- Para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, en estadio avanzado, quienes se encuentren en respuesta parcial o completa tras terminar quimioterapia de primera línea basada en platino.
- En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, en recaída y sensible a platino, quienes estén en respuesta parcial o completa tras quimioterapia basada en platino.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al niraparib o a alguno de los excipientes incluidos en Excipientes
Lactancia

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas hematológicas

Se han reportado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratadas con niraparib. En el estudio PRIMA, los pacientes elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 10 g/dL previos al tratamiento. La incidencia general de trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en hallazgos clínicos y/o de laboratorio fue reportada, respectivamente, en el 39%, 31% y 21% de los pacientes tratados con ZEJULA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En pacientes que recibieron una dosis inicial de niraparib según el peso o el recuento de plaquetas iniciales, se reportaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , en el 22%, 23% y 15% de los pacientes tratados con ZEJULA respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 3%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio NOVA, los pacientes elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 9 g/dL previos al tratamiento.

Se reportó trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en el 29%, 25% y 20% de los pacientes tratados con ZEJULA, respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en el 3%, 1% y 2% de los pacientes, respectivamente.

Se informaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , respectivamente, en el 28%, 27% y 13% de los pacientes tratados con ZEJULA en QUADRA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 1% de los pacientes, respectivamente.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica persistente grave que incluye pancitopenia y que no se resuelve a los 28 días de la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Deben realizarse hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, seguido de un control mensual por los siguientes 10 meses de tratamiento y periódicamente después de este período para controlar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento.

Debido al riesgo de trombocitopenia, los anticoagulantes y los productos medicinales que reduzcan el recuento de trombocitos deben utilizarse con precaución (consulte Reacciones Adversas).

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluidos casos con consecuencias fatales, en pacientes que recibieron ZEJULA.

En ensayos clínicos, la duración del tratamiento con ZEJULA en pacientes previo al desarrollo del SMD/LMA varió de 1 mes a >4 años. Los casos fueron típicos de SMD/LMA secundarios relacionados con el tratamiento oncológico. Todos los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia con platino, y muchos también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Algunos de los pacientes tenían antecedentes de supresión de médula ósea.

En caso de sospecha de SMD/LMA o de toxicidades hematológicas prolongadas, la paciente debe ser remitida a un hematólogo para evaluación adicional. Si se confirma la existencia de SMD/LMA debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA.

Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva

Se ha reportado hipertensión, incluida la crisis hipertensiva, con el uso de ZEJULA (consulte Reacciones Adversas). La hipertensión preexistente debe ser controlada de forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con ZEJULA. Se deben controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por lo menos semanalmente durante los primeros dos meses, después mensualmente durante el primer año, y periódicamente durante el resto del tratamiento con ZEJULA.

La hipertensión debe ser controlada médicamente con productos medicinales antihipertensivos y, de ser necesario, con el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). En el programa clínico, las mediciones de la presión arterial se obtuvieron en el día 1 de cada ciclo de 28 días mientras el paciente continuaba el tratamiento con ZEJULA. En la mayoría de los casos, la hipertensión fue controlada adecuadamente mediante un tratamiento antihipertensivo estándar y con o sin el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). ZEJULA se debe interrumpir si la crisis hipertensiva o la hipertensión médicamente significativa no pueden controlarse adecuadamente con tratamiento antihipertensivo.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Ha habido reportes raros (0.09% de los pacientes del ensayo clínico) de pacientes tratados con ZEJULA que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) (consulte Reacciones Adversas). El PRES es un trastorno neurológico inusual que puede presentarse con signos y síntomas como convulsiones, dolores de cabeza, alteración del estado mental, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. Un diagnóstico de PRES requiere la confirmación con imágenes del cerebro, preferentemente una imagen por resonancia magnética (RMN). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos que incluyen el control de la hipertensión, junto con la interrupción de ZEJULA. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con ZEJULA en pacientes que hayan experimentado PRES previamente.

Embarazo/anticoncepción

No se debe utilizar ZEJULA durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA (consulte Embarazo). Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre los efectos de niraparib en la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis (consulte Toxicología y/o farmacología animal).

Embarazo

Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras reciban el tratamiento ni estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA.

No hay datos o éstos son limitados respecto al uso del niraparib en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni para el desarrollo en animales. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción, niraparib podría causar daño embrionario o fetal, incluso muerte embrionaria y efectos teratogénicos, si se administra a una mujer embarazada. ZEJULA no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de ZEJULA y durante 1 mes después de recibir la última dosis (consulte Contraindicaciones).

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Es posible que ZEJULA influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Las pacientes que toman ZEJULA pueden presentar astenia, fatiga, dificultad para concentrarse y mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al manejar o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los datos combinados de los ensayos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron ZEJULA en monoterapia y durante la experiencia posterior a la comercialización (consulte la Tabla 4).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista tabulada de reacciones adversas^a

Clase de Órgano o Sistema	Frecuencia de todos los grados de CTCAE ^b	Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE ^b
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección del tracto urinario Frecuentes Bronquitis, conjuntivitis	Poco frecuentes Infección del tracto urinario, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Frecuentes Infección neutropénica Poco frecuentes Neutropenia febril, pancitopenia, sepsis neutropénica	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frecuentes Leucopenia Poco frecuentes Infección neutropénica, neutropenia febril, sepsis neutropénica, pancitopenia
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)	Poco frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido Frecuentes Hipocalcemia	Frecuentes Hipocalcemia Poco frecuentes Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Insomnio Frecuentes Ansiedad, depresión, deterioro cognitivo ^c Poco frecuentes Estado confusional/desorientación, alucinaciones	Poco frecuentes Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional/desorientación, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza, mareos Frecuentes Disgeusia Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)	Poco frecuentes Dolor de cabeza Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes Palpitaciones Frecuentes Taquicardia	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva	Frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea, tos y nasofaringitis Frecuentes Epistaxis Poco frecuentes Neumonitis no infecciosa	Poco frecuentes Disnea, epistaxis, neumonitis no infecciosa

ACTA NO. 00 DE 2022 SEMINARIO
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia Frecuentes Boca seca, mucositis, estomatitis	Frecuentes Náuseas, vómitos, dolor abdominal Poco frecuentes Diarrea, estreñimiento, mucositis, estomatitis, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Fotosensibilidad, erupción	Poco frecuentes Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor de espalda, artralgia Frecuentes Mialgia	Poco frecuentes Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia Frecuentes Edema periférico	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyl transferasa, AST elevada, aumento de creatinina en sangre, ALT elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyl transferasa, ALT elevada Poco frecuentes AST elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

^a. Frecuencia basada en los datos de los estudios clínicos con niraparib que no se limitan a los estudios fundamentales de monoterapia NOVA o PRIMA.

^b. CTCAE=Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos versión 4.02

^c. Incluye alteración de la memoria, alteración de la concentración.

Las reacciones adversas identificadas en el grupo de pacientes que recibieron una dosis inicial de ZEJULA de 200 mg según su peso o recuento de plaquetas inicial fue de frecuencia similar o menos en comparación con el grupo que recibió 300 mg (Tabla 4). Consulte Advertencias y Precauciones para obtener información específica acerca de la frecuencia de la trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes >1% (frecuencias emergentes del tratamiento) fueron la trombocitopenia y la anemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) incluidos los diagnósticos clínicos y/o los hallazgos de laboratorio generalmente ocurrieron de forma temprana durante el tratamiento con ZEJULA, y la incidencia disminuyó con el tiempo.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el programa clínico, las reacciones adversas hematológicas fueron controladas mediante análisis de laboratorio y ajuste de la dosis (consulte Posología).

Trombocitopenia

En el estudio PRIMA general, el 39% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el 0.4% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 22 días (rango: 15 a 335 días) y con una mediana de la duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). La interrupción por trombocitopenia ocurrió en el 4% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 60% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 34% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. En pacientes con un recuento de plaquetas inicial menor a 180,000 células/ μ L, la trombocitopenia de cualquier grado y de grado 3 o 4 ocurrió en el 76% y el 45% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de trombocitopenia, independientemente del grado y la trombocitopenia de grado 3 o 4, fue de 22 y 23 días, respectivamente. El índice de nuevas incidencias de trombocitopenia después de que se realizaran ajustes intensivos de la dosis durante los primeros dos meses de tratamiento desde el ciclo 4 fue de 1.2%. La mediana de la duración de los eventos de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días, y la mediana de duración de la trombocitopenia de grado 3 o 4 fue de 10 días. Los pacientes tratados con ZEJULA que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. La interrupción por eventos de trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) ocurrió en alrededor del 3% de los pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13 %) pacientes experimentaron hemorragias con trombocitopenia concurrente; todas las hemorragias concurrentes con trombocitopenia fueron de grado 1 o 2 en severidad, excepto un evento grado 3 de petequia y hematoma observados simultáneamente con un evento adverso serio de pancitopenia. La trombocitopenia fue más frecuente en las pacientes cuyo recuento inicial de plaquetas era inferior a 180.000 células/ μ L. Aproximadamente el 76 % de las pacientes con un recuento inicial de plaquetas inferior (< 180.000 células/ μ L) que recibieron niraparib experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 45 % de las pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en < 1 % de las pacientes que recibieron niraparib.

Anemia

En el estudio PRIMA general, el 31% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron anemia de grado 3 o 4 en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



grupo de ZEJULA de 80 días (rango: 15 a 533 días) y con una mediana de la duración de 7 días (rango: 1 a 119 días). La interrupción por anemia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 50% de los pacientes experimentaron anemia de cualquier grado, y el 25% experimentó anemia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de anemia de cualquier grado fue de 42 días, y de 85 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la anemia de cualquier grado fue de 63 días, y de 8 días para eventos de grado 3 o 4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con ZEJULA. En el programa clínico, la anemia se trató con controles analíticos, modificación de la dosis (consulte Posología) y, cuando se requirió, con transfusiones de hematíes. La interrupción por anemia ocurrió en el 1% de los pacientes.

Neutropenia

En el estudio PRIMA general, 21% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron neutropenia de grado 3 o 4 en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 29 días (rango: 15 a 421 días) y con una mediana de la duración de 8 días (rango: 1 a 42 días). La interrupción por neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 30% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron neutropenia de cualquier grado, y el 20% de los pacientes experimentaron neutropenia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de neutropenia de cualquier grado fue de 27 días, y de 29 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la neutropenia de cualquier grado fue de 26 días, y de 13 días para eventos de grado 3 o 4. Además, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a, aproximadamente, el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA como tratamiento concomitante de la neutropenia. La interrupción por eventos de neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

En los estudios clínicos, se produjeron casos de SMD/LMA en el 1 % de las pacientes tratadas con niraparib, con un 41 % de los casos con desenlace mortal. La incidencia fue mayor en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previa con platino y con gBRCAmut tras un seguimiento de supervivencia de 5.6 años. Todas las pacientes tenían factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, ya que habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino.

Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de los informes fueron en portadoras de gBRCAmut. Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer previo o de supresión de la médula ósea.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el estudio PRIMA, la incidencia de SMD/LMA fue del 0.8 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 0.4 % en las que recibieron placebo.

En el estudio NOVA, en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino, la incidencia global de SMD/LMA fue del 3.5 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 1.7 % en las que recibieron placebo, con un seguimiento de 5.6 años. En las cohortes gBRCAmut y no gBRCAmut, la incidencia de SMD/LMA fue del 6.6 % y el 1.7 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 3.1 % y el 0.9 % en las pacientes que recibieron placebo, respectivamente.

Hipertensión

En el estudio PRIMA, la hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 50 días (rango: 1 a 589 días) y con una mediana de la duración de 12 días (rango: 1 a 61 días). La interrupción por hipertensión ocurrió en el 0% de los pacientes.

En el NOVA, la hipertensión de cualquier grado ocurrió en el 19.3% de los pacientes tratados con ZEJULA. La hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 8.2% de los pacientes. La interrupción por hipertensión ocurrió en <1% de los pacientes.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la combinación de ZEJULA con vacunas o agentes inmunosupresores. Los datos de ZEJULA en combinación con medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto del niraparib en otros medicamentos

Si bien no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha determinado la posibilidad de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal en concentraciones relevantes de niraparib. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina).

Inducción de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ni niraparib ni el M1 son inductores del CYP3A4 in vitro. In vitro, niraparib induce débilmente el CYP1A2 a concentraciones altas y no se descartaría completamente la importancia clínica de este efecto. El M1 no es inductor del CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., clozapina, teofilina y ropinirol).

Inhibición de los transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP y MATE1/2)

Niraparib no es inhibidor de la BSEP. In vitro, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una $CI_{50} = 161 \mu M$ y $5.8 \mu M$, respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente relevante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y 2, con una CI_{50} de $0.18 \mu M$ y $\leq 0.14 \mu M$, respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son sustratos de estos transportadores (p. ej., la metformina).

Inhibición de los transportadores de captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1)

In vitro, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una $CI_{50} = 34.4 \mu M$. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas sometidas a transporte de captación por el OCT1 como la metformina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico

La dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día. Sin embargo, para los pacientes que pesen ≥ 77 kg y tengan un recuento de plaquetas inicial $\geq 150,000/\mu L$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 300 mg una vez al día.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

La dosis es de 300 mg una vez al día. Para los pacientes que pesen < 77 kg o tengan un recuento de plaquetas inicial $< 150,000/\mu L$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe incentivar a las pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. La administración a la hora de acostarse puede ser un método para controlar las náuseas.

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomar la dosis siguiente a la hora programada habitual.

Ajuste de dosis por reacciones adversas

En las Tablas 1, 2 y 3, se presentan las modificaciones de las dosis recomendadas a causa de reacciones adversas.

Tabla 1: Ajuste recomendado de dosis por reacciones adversas

<i>Dosis inicial</i>	200 mg/día	300 mg/día
Primera reducción de la dosis	100 mg/día	200 mg/día
Segunda reducción de la dosis	Interrupción del medicamento	100 mg/día ^a

^a Si es necesario reducir la dosis a menos de 100 mg/día, interrumpa *ZEJULA*.

Tabla 2: Ajuste de dosis por reacciones adversas no hematológicas

CTCAE ^a no hematológicos $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento que persiste a pesar de tratamiento o profilaxis ^b	Primer caso: • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1
	Segundo caso: • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido o interrumpirla según la Tabla 1

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

CTCAE $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento con una duración mayor a 28 días mientras el paciente recibe 100 mg/día de ZEPJULA

Interrumpir el tratamiento

a. CTCAE = Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos

b. Entre los métodos de profilaxis se encuentran los medicamentos para evitar las náuseas, los vómitos, la diarrea, el estreñimiento, el dolor de cabeza, el dolor de espalda, la mialgia, la artralgia, el insomnio, el apetito disminuido o la boca seca.

Tabla 3: Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Se han observado reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con *ZEJULA*, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, se recomienda controlar los hemogramas completos (CBC) semanalmente durante el primer mes de tratamiento y ajustar la dosis como sea necesario. Después del primer mes, se recomienda controlar los CBC mensual y periódicamente después de este período (*consulte Advertencias y Precauciones*). Con base en los valores de laboratorio individuales, es posible que se justifique el control semanal en el segundo mes.

Reacción adversa
hematológica que requiere
transfusión o tratamiento con
factor de crecimiento
hematopoyético

- Se debe contemplar una transfusión de plaquetas para pacientes con un recuento de plaquetas $\leq 10,000/\mu\text{L}$. Si existen otros factores de riesgo para la hemorragia como la administración concomitante de medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, contemple la interrupción de estas sustancias y/o la transfusión en un recuento de plaquetas más elevado.
- Reanudar la administración de *ZEJULA* en una dosis reducida

Recuento de
plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$

Primer caso:

- Interrumpir la administración de *ZEJULA* por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$
- Reanudar la administración de *ZEJULA* en la misma dosis o en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1 con base en análisis clínicos
- Si el recuento de plaquetas es $< 75,000/\mu\text{L}$ en cualquier momento, reanudar en una dosis reducida según la Tabla 1

Segundo caso:

- Interrumpir la administración de *ZEJULA* por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si el recuento de plaquetas no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Neutrófilos $<1,000/\mu\text{L}$ o hemoglobina $<8\text{ g/dL}$	• Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de neutrófilos regresen a $\geq 1,500/\mu\text{L}$ o la hemoglobina regrese a $\geq 9\text{ g/dL}$ • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si los neutrófilos y/o la hemoglobina no han regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	• Interrumpir de forma permanente la administración de <i>ZEJULA</i>

Método de Administración

Trague las cápsulas o las tabletas enteras con agua. No mastique ni triture las tabletas. ZEJULA se puede tomar con o sin alimentos.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de niraparib en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis; usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave; usar con precaución en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS04 IPI02 de 01 octubre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212165
- Información para prescribir versión GDS04 IPI02 de 01 octubre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212165

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

Composición:

Cada tableta recubierta contiene tosilato de Niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de Niraparib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- **Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras completar una primera línea de quimioterapia basada en platino.**

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





- Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompas de Falopio o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al niraparib o a alguno de los excipientes incluidos en Excipientes Lactancia

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas hematológicas

Se han reportado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratadas con niraparib. En el estudio PRIMA, los pacientes elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 10 g/dL previos al tratamiento. La incidencia general de trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en hallazgos clínicos y/o de laboratorio fue reportada, respectivamente, en el 39%, 31% y 21% de los pacientes tratados con ZEJULA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En pacientes que recibieron una dosis inicial de niraparib según el peso o el recuento de plaquetas iniciales, se reportaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , en el 22%, 23% y 15% de los pacientes tratados con ZEJULA respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 3%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio NOVA, los pacientes elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 9 g/dL previos al tratamiento.

Se reportó trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en el 29%, 25% y 20% de los pacientes tratados con ZEJULA, respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en el 3%, 1% y 2% de los pacientes, respectivamente.

Se informaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , respectivamente, en el 28%, 27% y 13% de los pacientes tratados con ZEJULA en QUADRA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 1% de los pacientes, respectivamente.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica persistente grave que incluye pancitopenia y que no se resuelve a los 28 días de la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA.

Deben realizarse hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, seguido de un control mensual por los siguientes 10 meses de tratamiento y periódicamente después de este período para controlar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento.

Debido al riesgo de trombocitopenia, los anticoagulantes y los productos medicinales que reduzcan el recuento de trombocitos deben utilizarse con precaución (consulte Reacciones Adversas).

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluidos casos con consecuencias fatales, en pacientes que recibieron ZEJULA.

En ensayos clínicos, la duración del tratamiento con ZEJULA en pacientes previo al desarrollo del SMD/LMA varió de 1 mes a >4 años. Los casos fueron típicos de SMD/LMA secundarios relacionados con el tratamiento oncológico. Todos los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia con platino, y muchos también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Algunos de los pacientes tenían antecedentes de supresión de médula ósea.

En caso de sospecha de SMD/LMA o de toxicidades hematológicas prolongadas, la paciente debe ser remitida a un hematólogo para evaluación adicional. Si se confirma la existencia de SMD/LMA debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA.

Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva

Se ha reportado hipertensión, incluida la crisis hipertensiva, con el uso de ZEJULA (consulte Reacciones Adversas). La hipertensión preexistente debe ser controlada de forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con ZEJULA. Se deben controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por lo menos semanalmente durante los primeros dos meses, después mensualmente durante el primer año, y periódicamente durante el resto del tratamiento con ZEJULA.

La hipertensión debe ser controlada médicamente con productos medicinales antihipertensivos y, de ser necesario, con el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). En el programa clínico, las mediciones de la presión arterial se obtuvieron en el día 1 de cada ciclo de 28 días mientras el paciente continuaba el tratamiento con ZEJULA. En la mayoría de los casos, la hipertensión fue controlada

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



adecuadamente mediante un tratamiento antihipertensivo estándar y con o sin el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). ZEJULA se debe interrumpir si la crisis hipertensiva o la hipertensión médicamente significativa no pueden controlarse adecuadamente con tratamiento antihipertensivo.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Ha habido reportes raros (0.09% de los pacientes del ensayo clínico) de pacientes tratados con ZEJULA que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) (consulte Reacciones Adversas). El PRES es un trastorno neurológico inusual que puede presentarse con signos y síntomas como convulsiones, dolores de cabeza, alteración del estado mental, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. Un diagnóstico de PRES requiere la confirmación con imágenes del cerebro, preferentemente una imagen por resonancia magnética (RMN). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos que incluyen el control de la hipertensión, junto con la interrupción de ZEJULA. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con ZEJULA en pacientes que hayan experimentado PRES previamente.

Embarazo/anticoncepción

No se debe utilizar ZEJULA durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA (consulte Embarazo). Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre los efectos de niraparib en la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis (consulte Toxicología y/o farmacología animal).

Embarazo

Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras reciban el tratamiento ni estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No hay datos o éstos son limitados respecto al uso del niraparib en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni para el desarrollo en animales. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción, niraparib podría causar daño embrionario o fetal, incluso muerte embrionaria y efectos teratogénicos, si se administra a una mujer embarazada. ZEJULA no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de ZEJULA y durante 1 mes después de recibir la última dosis (consulte Contraindicaciones).

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Es posible que ZEJULA influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Las pacientes que toman ZEJULA pueden presentar astenia, fatiga, dificultad para concentrarse y mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al manejar o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los datos combinados de los ensayos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron ZEJULA en monoterapia y durante la experiencia posterior a la comercialización (consulte la Tabla 4).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista tabulada de reacciones adversas^a

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Clase de Órgano o Sistema	Frecuencia de todos los grados de CTCAE ^b	Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE ^b
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección del tracto urinario Frecuentes Bronquitis, conjuntivitis	Poco frecuentes Infección del tracto urinario, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Frecuentes Infección neutropénica Poco frecuentes Neutropenia febril, pancitopenia, sepsis neutropénica	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frecuentes Leucopenia Poco frecuentes Infección neutropénica, neutropenia febril, sepsis neutropénica, pancitopenia
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)	Poco frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido Frecuentes Hipocalcemia	Frecuentes Hipocalcemia Poco frecuentes Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Insomnio Frecuentes Ansiedad, depresión, deterioro cognitivo ^c Poco frecuentes Estado confusional/desorientación, alucinaciones	Poco frecuentes Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional/desorientación, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza, mareos Frecuentes Disgeusia Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)	Poco frecuentes Dolor de cabeza Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes Palpitaciones Frecuentes Taquicardia	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva	Frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea, tos y nasofaringitis Frecuentes Epistaxis Poco frecuentes Neumonitis no infecciosa	Poco frecuentes Disnea, epistaxis, neumonitis no infecciosa

ACTA NO. 00 DE 2022 SEMINARIO
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia Frecuentes Boca seca, mucositis, estomatitis	Frecuentes Náuseas, vómitos, dolor abdominal Poco frecuentes Diarrea, estreñimiento, mucositis, estomatitis, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Fotosensibilidad, erupción	Poco frecuentes Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor de espalda, artralgia Frecuentes Mialgia	Poco frecuentes Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia Frecuentes Edema periférico	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyl transferasa, AST elevada, aumento de creatinina en sangre, ALT elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso	Frecuentes Elevación de la gamma-glutamyl transferasa, ALT elevada Poco frecuentes AST elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

^a. Frecuencia basada en los datos de los estudios clínicos con niraparib que no se limitan a los estudios fundamentales de monoterapia NOVA o PRIMA.

^b. CTCAE=Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos versión 4.02

^c. Incluye alteración de la memoria, alteración de la concentración.

Las reacciones adversas identificadas en el grupo de pacientes que recibieron una dosis inicial de ZEJULA de 200 mg según su peso o recuento de plaquetas inicial fue de frecuencia similar o menos en comparación con el grupo que recibió 300 mg (Tabla 4).

Consulte Advertencias y Precauciones para obtener información específica acerca de la frecuencia de la trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes >1% (frecuencias emergentes del tratamiento) fueron la trombocitopenia y la anemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) incluidos los diagnósticos clínicos y/o los hallazgos de laboratorio generalmente ocurrieron de forma temprana durante el tratamiento con ZEJULA, y la incidencia disminuyó con el tiempo.

Acta No. 06 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En el programa clínico, las reacciones adversas hematológicas fueron controladas mediante análisis de laboratorio y ajuste de la dosis (consulte Posología).

Trombocitopenia

En el estudio PRIMA general, el 39% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el 0.4% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 22 días (rango: 15 a 335 días) y con una mediana de la duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). La interrupción por trombocitopenia ocurrió en el 4% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 60% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 34% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. En pacientes con un recuento de plaquetas inicial menor a 180,000 células/ μ L, la trombocitopenia de cualquier grado y de grado 3 o 4 ocurrió en el 76% y el 45% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de trombocitopenia, independientemente del grado y la trombocitopenia de grado 3 o 4, fue de 22 y 23 días, respectivamente. El índice de nuevas incidencias de trombocitopenia después de que se realizaran ajustes intensivos de la dosis durante los primeros dos meses de tratamiento desde el ciclo 4 fue de 1.2%. La mediana de la duración de los eventos de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días, y la mediana de duración de la trombocitopenia de grado 3 o 4 fue de 10 días. Los pacientes tratados con ZEJULA que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. La interrupción por eventos de trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) ocurrió en alrededor del 3% de los pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13 %) pacientes experimentaron hemorragias con trombocitopenia concurrente; todas las hemorragias concurrentes con trombocitopenia fueron de grado 1 o 2 en severidad, excepto un evento grado 3 de petequia y hematoma observados simultáneamente con un evento adverso serio de pancitopenia. La trombocitopenia fue más frecuente en las pacientes cuyo recuento inicial de plaquetas era inferior a 180.000 células/ μ L. Aproximadamente el 76 % de las pacientes con un recuento inicial de plaquetas inferior (< 180.000 células/ μ L) que recibieron niraparib experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 45 % de las pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en < 1 % de las pacientes que recibieron niraparib.

Anemia

En el estudio PRIMA general, el 31% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron anemia de grado 3 o 4 en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 80 días (rango: 15 a 533 días) y con una mediana de la duración de 7 días (rango: 1 a 119 días). La interrupción por anemia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 50% de los pacientes experimentaron anemia de cualquier grado, y el 25% experimentó anemia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de anemia de cualquier grado fue de 42 días, y de 85 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la anemia de cualquier grado fue de 63 días, y de 8 días para eventos de grado 3 o 4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con ZEJULA. En el programa clínico, la anemia se trató con controles analíticos, modificación de la dosis (consulte Posología) y, cuando se requirió, con transfusiones de hematíes. La interrupción por anemia ocurrió en el 1% de los pacientes.

Neutropenia

En el estudio PRIMA general, 21% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron neutropenia de grado 3 o 4 en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 29 días (rango: 15 a 421 días) y con una mediana de la duración de 8 días (rango: 1 a 42 días). La interrupción por neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 30% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron neutropenia de cualquier grado, y el 20% de los pacientes experimentaron neutropenia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de neutropenia de cualquier grado fue de 27 días, y de 29 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la neutropenia de cualquier grado fue de 26 días, y de 13 días para eventos de grado 3 o 4. Además, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a, aproximadamente, el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA como tratamiento concomitante de la neutropenia. La interrupción por eventos de neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

En los estudios clínicos, se produjeron casos de SMD/LMA en el 1 % de las pacientes tratadas con niraparib, con un 41 % de los casos con desenlace mortal. La incidencia fue mayor en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previa con platino y con gBRCAmut tras un seguimiento de supervivencia de 5.6 años. Todas las pacientes tenían factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, ya que habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de los informes fueron en portadoras de gBRCAmut. Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer previo o de supresión de la médula ósea.

En el estudio PRIMA, la incidencia de SMD/LMA fue del 0.8 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 0.4 % en las que recibieron placebo.

En el estudio NOVA, en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino, la incidencia global de SMD/LMA fue del 3.5 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 1.7 % en las que recibieron placebo, con un seguimiento de 5.6 años. En las cohortes gBRCAmut y no gBRCAmut, la incidencia de SMD/LMA fue del 6.6 % y el 1.7 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 3.1 % y el 0.9 % en las pacientes que recibieron placebo, respectivamente.

Hipertensión

En el estudio PRIMA, la hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 50 días (rango: 1 a 589 días) y con una mediana de la duración de 12 días (rango: 1 a 61 días). La interrupción por hipertensión ocurrió en el 0% de los pacientes.

En el NOVA, la hipertensión de cualquier grado ocurrió en el 19.3% de los pacientes tratados con ZEJULA. La hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 8.2% de los pacientes.

La interrupción por hipertensión ocurrió en <1% de los pacientes.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la combinación de ZEJULA con vacunas o agentes inmunosupresores. Los datos de ZEJULA en combinación con medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto del niraparib en otros medicamentos

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si bien no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha determinado la posibilidad de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal en concentraciones relevantes de niraparib. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina).

Inducción de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

Ni niraparib ni el M1 son inductores del CYP3A4 in vitro. In vitro, niraparib induce débilmente el CYP1A2 a concentraciones altas y no se descartaría completamente la importancia clínica de este efecto. El M1 no es inductor del CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., clozapina, teofilina y ropinirol).

Inhibición de los transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP y MATE1/2)

Niraparib no es inhibidor de la BSEP. In vitro, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una CI₅₀ = 161 μ M y 5.8 μ M, respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente relevante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y 2, con una CI₅₀ de 0.18 μ M y ≤ 0.14 μ M, respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son sustratos de estos transportadores (p. ej., la metformina).

Inhibición de los transportadores de captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1)

In vitro, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una CI₅₀ = 34.4 μ M. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas sometidas a transporte de captación por el OCT1 como la metformina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día. Sin embargo, para los pacientes que pesen ≥ 77 kg y tengan un recuento de plaquetas inicial $\geq 150,000/\mu\text{L}$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 300 mg una vez al día.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

La dosis es de 300 mg una vez al día. Para los pacientes que pesen < 77 kg o tengan un recuento de plaquetas inicial $< 150,000/\mu\text{L}$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

Se debe incentivar a las pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. La administración a la hora de acostarse puede ser un método para controlar las náuseas.

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomar la dosis siguiente a la hora programada habitual.

Ajuste de dosis por reacciones adversas

En las Tablas 1, 2 y 3, se presentan las modificaciones de las dosis recomendadas a causa de reacciones adversas.

Tabla 1: Ajuste recomendado de dosis por reacciones adversas

<i>Dosis inicial</i>	200 mg/día	300 mg/día
Primera reducción de la dosis	100 mg/día	200 mg/día
Segunda reducción de la dosis	Interrupción del medicamento	100 mg/día ^a

^a Si es necesario reducir la dosis a menos de 100 mg/día, interrumpa ZEJULA.

Tabla 2: Ajuste de dosis por reacciones adversas no hematológicas



CTCAE ^a no hematológicos $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento que persiste a pesar de tratamiento o profilaxis ^b	Primer caso: • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1
	Segundo caso: • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido o interrumpirla según la Tabla 1
CTCAE $\geq$ Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento con una duración mayor a 28 días mientras el paciente recibe 100 mg/día de <i>ZEJULA</i>	Interrumpir el tratamiento

a. CTCAE = Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos

b. Entre los métodos de profilaxis se encuentran los medicamentos para evitar las náuseas, los vómitos, la diarrea, el estreñimiento, el dolor de cabeza, el dolor de espalda, la mialgia, la artralgia, el insomnio, el apetito disminuido o la boca seca.

Tabla 3: Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas



Se han observado reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con *ZEJULA*, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, se recomienda controlar los hemogramas completos (CBC) semanalmente durante el primer mes de tratamiento y ajustar la dosis como sea necesario. Después del primer mes, se recomienda controlar los CBC mensual y periódicamente después de este período (*consulte Advertencias y Precauciones*). Con base en los valores de laboratorio individuales, es posible que se justifique el control semanal en el segundo mes.

Reacción adversa hematológica que requiere transfusión o tratamiento con factor de crecimiento hematopoyético

- Se debe contemplar una transfusión de plaquetas para pacientes con un recuento de plaquetas $\leq 10,000/\mu\text{L}$. Si existen otros factores de riesgo para la hemorragia como la administración concomitante de medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, contemple la interrupción de estas sustancias y/o la transfusión en un recuento de plaquetas más elevado.
- Reanudar la administración de *ZEJULA* en una dosis reducida

Recuento de plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$

Primer caso:

- Interrumpir la administración de *ZEJULA* por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$
- Reanudar la administración de *ZEJULA* en la misma dosis o en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1 con base en análisis clínicos
- Si el recuento de plaquetas es $< 75,000/\mu\text{L}$ en cualquier momento, reanudar en una dosis reducida según la Tabla 1

Segundo caso:

- Interrumpir la administración de *ZEJULA* por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



	• Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si el recuento de plaquetas no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Neutrófilos $<1,000/\mu\text{L}$ o hemoglobina $<8\text{ g/dL}$	• Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de neutrófilos regresen a $\geq 1,500/\mu\text{L}$ o la hemoglobina regrese a $\geq 9\text{ g/dL}$ • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si los neutrófilos y/o la hemoglobina no han regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	• Interrumpir de forma permanente la administración de <i>ZEJULA</i>

Método de Administración

Trague las cápsulas o las tabletas enteras con agua. No mastique ni triture las tabletas.

ZEJULA se puede tomar con o sin alimentos.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de niraparib en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis; usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave; usar con precaución en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo tosilato de Niraparib monohidrato como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

3.1.1.4. URITOS® IMIDAFENACINA 0,1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20213374
Radicado : 20211214640
Fecha : 13/10/2021
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0,1 mg de Imidafenacina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Indicaciones:

Tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con retención urinaria: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción de la vejiga por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con oclusión de la región pilórica/duodenal/intestinal o íleo paralítico: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con disminución de la motilidad y tensión muscular gastrointestinal: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado: los síntomas podrían agravarse debido a un aumento de la presión intraocular causado por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con miastenia gravis: los síntomas podrían agravarse debido a una disminución del tono muscular por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con cardiopatía grave: los síntomas podrían agravarse, ya que se han observado registros electrocardiográficos anormales, incluyendo extrasístoles.
- Pacientes con demencia o disfunción cognitiva que no son capaces de reconocer claramente los síntomas de vejiga hiperactiva.

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con URITOS®, los síntomas clínicos de los pacientes deben ser confirmados con una adecuada anamnesis y diagnóstico por exclusión de otras enfermedades con síntomas similares, incluyendo infección del tracto urinario, cálculos renales y neoplasias del tracto urinario inferior, como cáncer de vejiga y cáncer de próstata.

En pacientes con vejiga hiperactiva complicada con enfermedades obstructivas del tracto urinario inferior, incluyendo la hipertrofia prostática benigna, se debe priorizar el tratamiento de las complicaciones.

En pacientes con enfermedad obstructiva del tracto urinario inferior, incluida la hiperplasia prostática benigna, el volumen de la orina residual debe medirse antes del tratamiento con imidafenacina, así como realizar pruebas complementarias en caso necesario. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento, prestando especial atención al aumento del volumen de orina residual.

URITOS® 0,1 mg comprimidos recubiertos con película deben ser administrado con precaución en pacientes con:

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Disuria: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Arritmias: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Insuficiencia hepática: podría dar lugar a reacciones adversas ya que imidafenacina se metaboliza principalmente en el hígado.
- Insuficiencia renal: la excreción renal podría verse retrasada.
- Demencia o disfunción cognitiva: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Síntomas parkinsonianos o trastorno cerebrovascular: los síntomas podrían agravarse o podrían aparecer síntomas psicóticos.
- Colitis ulcerosa: podría aparecer megacolon tóxico.
- Hipertiroidismo: la excitación simpática, incluida la taquicardia, podría agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.

Embarazo

No hay evidencia suficiente relativa al uso de imidafenacina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado transferencia de imidafenacina al feto a través la placenta.

No debe utilizarse URITOS® durante el embarazo.

Lactancia

Estudios realizados en animales han mostrado excreción de imidafenacina en la leche materna.

URITOS® no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de que su administración sea inevitable, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con imidafenacina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Imidafenacina puede inducir trastornos de acomodación del ojo, incluyendo fotofobia, visión borrosa y anomalías oculares por lo que el manejo de maquinaria o conducción debería realizarse con precaución.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los estudios realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 1607 pacientes con vejiga hiperactiva. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca, estreñimiento, fotofobia, visión borrosa, somnolencia y malestar estomacal.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Así mismo, en la vigilancia posterior a su comercialización en 6094 pacientes con vejiga hiperactiva, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca y estreñimiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia de incidencia.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			Frecuencia no conocida*
	≥5%	≥0.1% - <5%	≤0.1%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hipertrigliceridemia Hipertransaminasemia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Hiperuricemia Aumento LDH Edema		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones/Delirium	
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia Cefalea Disgeusia Mareo	Entumecimiento	
Trastornos oculares		Fotofobia Visión borrosa Discomfort ocular Xeroftalmia Astenopia Edema palpebral Diplopia	Glaucoma	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones Extrasístoles		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Hipertensión Edemas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor faringolaríngeo Tos Garganta seca Ronquera		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca Estreñimiento	Dolor estomacal/abdominal Discomfort abdominal Nausea Distensión abdominal Diarrea		Íleo paralítico

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



		Dispepsia Gastritis Vómitos Labios secos Heces anormales Estomatitis		
Trastornos hepatobiliares		Aumento de γ -GTP Aumento de ALP Aumento de AST (GOT) Aumento de ALT (GTP) Hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Piel seca		
Trastornos renales y urinarios		Orina residual Hematuria Leucocituria Disuria Infecciones del tracto urinario (cistitis, pielonefritis, etc.) Proteinuria Creatinina aumentada	Retención urinaria	
Trastornos generales		Malestar Dolor torácico Dolor de espalda Sensación de debilidad		

*No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

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

Interacciones:

- Fármacos que inhiban la enzima CYP3A4 (itraconazol, eritromicina, claritromicina, etc.): imidafenacina es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4, por lo que su metabolismo podría verse inhibido.
- Fármacos anticolinérgicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Antihistamínicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Antidepresivos tricíclicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Fenotiazinas: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día con las comidas (tras desayuno y cena).

En caso de que los síntomas persistan, se puede aumentar la dosis hasta 0,2 mg de imidafenacina (2 comprimidos) dos veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución de las funciones fisiológicas en los pacientes de edad avanzada, URITOS® debe ser usado con precaución en esta población.

Población pediátrica

No hay datos relativos al uso de imidafenacina en niños.

URITOS® no debe utilizarse en población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Debe evitarse la coadministración de imidafenacina e inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave: la coadministración de imidafenacina con inhibidores del CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de imidafenacina y, por tanto, aumentar el riesgo de efectos adversos de imidafenacina

Forma de administración

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Vía oral.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen URITOS® con una comida, preferiblemente tras el desayuno y la cena.

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 allegado mediante radicado No. 20211214640
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211214640

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que una vez revisada la versión 1 del PGR URITOS; se requiere que el interesado proponga farmacovigilancia y medidas de minimización para Colombia, igualmente se 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.

El título del PGR debe hacer referencia a Colombia, o enviar un oficio donde se aclare que el documento enviado así como el contenido del mismo será de aplicación local. Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el “Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos - ASS-RSAFM110”, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada.

3.1.1.5. STAQUIS

Expediente : 20213542
Radicado : 20211217437
Fecha : 15/10/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada g de ungüento contiene 20 mg de Crisaborol

Forma farmacéutica: Ungüento

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Indicaciones:

Staquis está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Staquis no está indicado para la administración oftálmica, oral o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe lavar y/o enjuagar por completo con agua.

Hipersensibilidad

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren señales o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de Staquis inmediatamente y comience un tratamiento apropiado

Reacciones adversas:

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados con el medicamento derivados de los ensayos clínicos completados de Staquis (ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej.: sensación de quemadura o picazón) fue el único EA relacionado con el tratamiento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, se resolvía espontáneamente.

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej.: dolor en el lugar de la aplicación*, prurito en el lugar de la aplicación)

* Se refiere a la sensación de la piel, por ejemplo: ardor o picazón.

Estudio clínico pediátrico

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio multicéntrico, abierto, no controlado, 137 pacientes pediátricos con edades de 3 meses a menos de 2 años fueron tratados con Staquis® dos veces al día durante 4 semanas. En general, el perfil de seguridad de Staquis® en este grupo etario fue consistente con el de los ensayos clínicos 1 y 2 en sujetos de 2 años de edad y mayores.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático. Sin embargo, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada o en sujetos con insuficiencia renal.

Los estudios clínicos de Staquis® no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los más jóvenes. Sin embargo, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Interacciones:

Con base en los datos in vitro e in vivo, no se espera que crisaborol ni sus 2 metabolitos principales causen interacciones medicamentosas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Uno de los 2 metabolitos mostró una inhibición moderada de uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles de UGT1A9

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Se debe aplicar Staquis en una capa fina sobre las áreas afectadas dos veces al día.

Se puede utilizar Staquis en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de Staquis en el cuero cabelludo.

Población pediátrica

La posología es la misma para niños y adolescentes (entre 2 a 17 años) que para adultos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Staquis en pacientes menores de 2 años. No existen datos disponibles.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático.

Los estudios clínicos de Staquis no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

Método de administración

Staquis es para uso tópico solamente y no para ser administrado de forma oral, oftálmica o intravaginal.

No se ha estudiado el funcionamiento de Staquis bajo oclusión.

Se les debe instruir a los pacientes a lavar sus manos después de aplicar Staquis, a menos que sean sus manos las que están siendo tratadas. Si otra persona aplica Staquis al paciente, ellos también se deben lavar las manos después de la aplicación.

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 basado en CDS versión CDSv4.0+5.0+6.0_04-Ago-2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211217437
- Información para prescribir basado en CDS versión CDSv4.0+5.0+6.0_04-Ago-2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211217437

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado al Acta 9 de 2019 numeral 3.1.1.8. en la cual se recomendó aceptar la evaluación farmacológica del producto de la referencia allegada en su momento.

La Sala encuentra que para la nueva solicitud el interesado no allega información clínica adecuada para sustentar la modificación de dosificación y grupo etario en niños de 3 meses a 2 años, por cuanto allega un estudio sin comparador, diseño abierto y con poco tiempo de seguimiento; Por lo anterior, la Sala solicita al interesado allegar estudios clínicos con adecuada metodología que sustente la ampliación del grupo etario.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 TRESIBA ® 100 UNIDADES / ML

Expediente : 20059262
Radicado : 20211189803
Fecha : 20/09/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 100 U de Insulina Degludec

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Advertencias y precauciones: advertencias y precauciones especiales de uso hipoglucemia. la omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia. se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroides pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. hiperglucemia. se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperglucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiperglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequedad y enrojecimiento de la piel, resequedad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal. cambio desde otros productos medicinales de insulina. el

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. Combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina. se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos. trastorno ocular. la intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. prevención de errores médicos. se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de tresiba® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina. Anticuerpos contra la insulina. la administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo. no existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas. los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. En general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo. lactancia. no existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado. Fertilidad. los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. Al conducir un vehículo o manejar maquinaria). los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias dosificación y grupo etario: posología: tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días. la potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (u). Una (1) unidad (u) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (iu) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir. Fertilidad, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto basado en CCDS v14 allegado mediante radicado No. 20211189803
- Información para prescribir basado en CCDS v14 allegado mediante radicado No. 20211189803

Nueva dosificación / grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis

Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis.

Cuando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética). Insuficiencia renal y hepática Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética).

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver Reacciones adversas).

Método de administración

Tresiba® debe administrarse únicamente por vía subcutánea.

Tresiba® no debe administrarse vía intravenosa, ya que puede producir hipoglucemia severa.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tresiba® no debe administrarse vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción.

Tresiba® no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

Tresiba® se administra vía subcutánea mediante inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en la pared abdominal. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma área para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea. (Consulte las secciones Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias).

Tresiba® viene en una pluma prellenada (FlexTouch®), diseñada para utilización con las agujas de inyección NovoFine® o NovoTwist®.

Tresiba® FlexTouch® 100 unidades/ml permite administrar 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina (ver secciones Reacciones adversas, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Sobredosis).

En niños, se debe hacer todo lo posible para que las dosis de insulina (especialmente en tratamientos bolo-basal) coincidan con el consumo de alimentos y la actividad física para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Los pacientes, cuyo control glucémico mejora significativamente (p. ej. mediante la intensificación de la terapia con insulina) pueden experimentar cambios en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, podrían requerir un cambio en la dosis de insulina.

Como ocurre con otras insulinas basales, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en pacientes que requieren insulina, pueden provocar hiperglucemia y, potencialmente, cetoacidosis diabética. Asimismo, las enfermedades concomitantes, en especial las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por consiguiente, aumentar el requerimiento de insulina.

Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden eventualmente dar lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir cambio en la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas.

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta cuando se considere un tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para identificar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora abrupta en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de retinopatía diabética, mientras que una mejoría en el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención de errores de medicación

Se debe recomendar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales con las dos concentraciones de Tresiba® y con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer el contador de la pluma. Se debe recomendar a los pacientes invidentes o con visión reducida que siempre deben solicitar ayuda a otra persona sin problemas de visión y capacitada para utilizar el dispositivo de insulina.

Anticuerpos de insulina

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden disminuir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.

Los estudios sobre reproducción animal no revelaron diferencias de embriotoxicidad o teratogenicidad entre insulina degludec e insulina humana.

En general, se recomienda intensificar el control glucémico y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando planean quedar embarazadas.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, a menudo los requerimientos de insulina retornan rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se distribuyó en la leche; la concentración en la leche fue más baja que en el plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se distribuye en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en los neonatos/niños lactantes.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para operar máquinas

La capacidad del paciente de concentrarse o de reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes para que extremen las precauciones para evitar hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en pacientes con poco o ninguna capacidad para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Nuevas reacciones adversas:

Las RAMs listadas en esta sección son consideradas como esperadas para el medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas").

RAM en estudios clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,05%
	Urticaria	0,05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	93,0% a 99,4% en pacientes con diabetes tipo 1 17,3% a 81,9% en pacientes con diabetes tipo 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lipodistrofia	0,2%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	2,4%
	Edema periférico	0,4%

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos fuente posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la clase de órganos, aparatos y sistemas del MedDRA.

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Amiloidosis cutánea	Desconocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente. Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Hipoglucemia

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se pueden producir en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del sitio de inyección en un área indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consulte la sección de precauciones y advertencias)

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver sección Datos de farmacocinética). Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la población diabética general (ver sección Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, como solicita el interesado:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- **Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.**
- **Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.**

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es la posible administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis

Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Quando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis.

Quando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética).

Insuficiencia renal y hepática Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética).

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver Reacciones adversas).

Método de administración

Tresiba® debe administrarse únicamente por vía subcutánea.

Tresiba® no debe administrarse vía intravenosa, ya que puede producir hipoglucemia severa.

Tresiba® no debe administrarse vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción.

Tresiba® no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

Tresiba® se administra vía subcutánea mediante inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en la pared abdominal. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma área para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea. (Consulte las secciones Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias).

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tresiba® viene en una pluma prellenada (FlexTouch®), diseñada para utilización con las agujas de inyección NovoFine® o NovoTwist®.

Tresiba® FlexTouch® 100 unidades/ml permite administrar 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina (ver secciones Reacciones adversas, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Sobredosis).

En niños, se debe hacer todo lo posible para que las dosis de insulina (especialmente en tratamientos bolo-basal) coincidan con el consumo de alimentos y la actividad física para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Los pacientes, cuyo control glucémico mejora significativamente (p. ej. mediante la intensificación de la terapia con insulina) pueden experimentar cambios en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, podrían requerir un cambio en la dosis de insulina.

Como ocurre con otras insulinas basales, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en pacientes que requieren insulina, pueden provocar hiperglucemia y, potencialmente, cetoacidosis diabética. Asimismo, las enfermedades concomitantes, en especial las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por consiguiente, aumentar el requerimiento de insulina.

Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden eventualmente dar lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir cambio en la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas.

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta cuando se considere un tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para identificar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora abrupta en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de retinopatía diabética, mientras que una mejoría en el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores de medicación

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se debe recomendar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales con las dos concentraciones de Tresiba® y con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer el contador de la pluma. Se debe recomendar a los pacientes invidentes o con visión reducida que siempre deben solicitar ayuda a otra persona sin problemas de visión y capacitada para utilizar el dispositivo de insulina.

Anticuerpos de insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos de insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a hiperglucemia o a hipoglucemia. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden disminuir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.

Los estudios sobre reproducción animal no revelaron diferencias de embriotoxicidad o teratogenicidad entre insulina degludec e insulina humana.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, se recomienda intensificar el control glucémico y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando planean quedar embarazadas.

Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, a menudo los requerimientos de insulina retornan rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se distribuyó en la leche; la concentración en la leche fue más baja que en el plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se distribuye en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en los neonatos/niños lactantes.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para operar máquinas

La capacidad del paciente de concentrarse o de reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes para que extremen las precauciones para evitar hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en pacientes con poco o ninguna capacidad para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Nuevas reacciones adversas:

Las RAMs listadas en esta sección son consideradas como esperadas para el medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas").

RAM en estudios clínicos

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,05%
	Urticaria	0,05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	93,0% a 99,4% en pacientes con diabetes tipo 1 17,3% a 81,9% en pacientes con diabetes tipo 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lipodistrofia	0,2%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	2,4%
	Edema periférico	0,4%

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos fuente posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la clase de órganos, aparatos y sistemas del MedDRA.

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Amiloidosis cutánea	Desconocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Transtorno de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se pueden producir en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del sitio de inyección en un área indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consulte la sección de precauciones y advertencias)

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver sección Datos de farmacocinética). Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la población diabética general (ver sección Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en CCDS v14 y la información para prescribir basado en CCDS v14 allegados mediante radicado No. 20211189803.

3.5.2. XULTOPHY® SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556

Radicado : 20211215847

Fecha : 14/10/2021

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada ml de solución contiene 100 UI de Insulina Degludec y 3.6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Hiperglucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de xultophy®.

Pancreatitis aguda:

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



El uso de agonistas del receptor de glp-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto, no se recomienda xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®. Los pacientes tratados con xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de glp-1 receptor.

No se ha estudiado xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp-4), glinidas o insulina prandial.

Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase i-ii de la asociación cardíaca de new york (nyha); por lo tanto xultophy® debe ser utilizado

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase iii-iv de la nyha y por lo tanto xultophy® no se recomienda en stos pacientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto basado en CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20211215847
- Información para prescribir basado en CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20211215847

Nueva dosificación / grupo etario:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea (vea la información de hipoglucemia en la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese administrado. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde cualquier insulina

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) (ver Eficacia clínica y seguridad y Advertencias y precauciones especiales de uso). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Método de administración

Xultophy® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el sitio de inyección dentro de una misma región con el fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver Secciones Reacciones adversas y Precauciones y Advertencias). Para mayor información sobre la administración, ver Precauciones especiales para la disposición y otros manejos.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día.

Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Población pediátrica

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Otras poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad):

Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Xultophy® se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (vea Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cuando se usa Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual.

Nuevas precauciones y advertencias:

Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Cuando Xultophy® se usa en combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (vea Reacciones adversas) y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Xultophy® o cualquier insulina, no debe ser usado durante episodios de hipoglucemia.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes,

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequedad, enrojecimiento de la piel, resequedad en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los pacientes deben ser instruidos en la realización de la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda (ver Reacciones Adversas).

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Riesgo de tumores de la célula C de la tiroides.

Liraglutida, uno de los componentes de Xultophy®, causó tumores de la célula C de la tiroides dependiendo de la dosis y duración del tratamiento en exposiciones clínicas relevantes en ambos géneros de ratas y ratones. Se desconoce si Liraglutida causa tumores de las células C de la tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC) en humanos. Ya que la relevancia en humanos no puede ser descartada por los estudios clínicos y no clínicos, Xultophy® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®.

Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (ver 'Descripción de reacciones adversas esperadas' a continuación).

Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia. Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas asociadas con Xultophy® enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos, aparatos y sistemas.

Tabla 2 Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 06 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa Medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Amiloidosis cutánea

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área de inyección indicada, puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones, ver sección de Advertencias y precauciones especiales de uso.

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, como solicita el interesado:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma prellenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea (vea la información de hipoglucemia en la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese administrado. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde cualquier insulina

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) (ver Eficacia clínica y seguridad y Advertencias y precauciones especiales de uso). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Método de administración

Xultophy® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el sitio de inyección dentro de una misma región con el fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver Secciones Reacciones adversas y Precauciones y Advertencias). Para mayor información sobre la administración, ver Precauciones especiales para la disposición y otros manejos.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Población pediátrica

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad):

Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Xultophy® se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (vea Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática

Cuando se usa Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual.

Nuevas precauciones y advertencias:

Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Cuando Xultophy® se usa en combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis de Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (vea Reacciones adversas) y se les debe

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Xultophy® o cualquier insulina, no debe ser usado durante episodios de hipoglucemia.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperglucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los pacientes deben ser instruidos en la realización de la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda (ver Reacciones Adversas).

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Riesgo de tumores de la célula C de la tiroides.

Liraglutida, uno de los componentes de Xultophy®, causó tumores de la célula C de la tiroides dependiendo de la dosis y duración del tratamiento en exposiciones clínicas relevantes en ambos géneros de ratas y ratones. Se desconoce si Liraglutida

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



causa tumores de las células C de la tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC) en humanos. Ya que la relevancia en humanos no puede de ser descartada por los estudios clínicos y no clínicos, Xultophy® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®.

Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (ver 'Descripción de reacciones adversas esperadas' a continuación).

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia. Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas asociadas con Xultophy® enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos, aparatos y sistemas.

Tabla 2 Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa Medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Amiloidosis cutánea

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área de inyección indicada, puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones, ver sección de Advertencias y precauciones especiales de uso.

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto basado en CCDS v15 y la información para prescribir basado en CCDS v15 allegados mediante radicado No. 20211215847

3.5.3. VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211196469
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Composición:
Cada mL contiene 120 mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolucizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto version 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado No. 20211196469
- Información para prescribir version 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado No. 20211196469

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral); sin embargo, el intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periorcular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml.

Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Endoftalmitis, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq.

Con el uso de Vsiqq se han descrito vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, normalmente en presencia de inflamación intraocular. Estas reacciones adversas mediadas

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier síntoma indicativo de los eventos mencionados arriba.

En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMAEn que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq.

Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III (HAWK y HARRIER), la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolocizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos HAWK y HARRIER (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa 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 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis	1,6	0,1	Frecuente
Iritis	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteinico (<i>flare</i>) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{a)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Vsiqq e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica con este producto. Como estas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos oculares

Oclusión vascular retiniana, vasculitis retiniana

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenia

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. La inmunogenia de Vsiqq se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenia reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados inmunoanalíticos se consideraron positivos para anticuerpos dirigidos contra Vsiqq. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis utilizados, de la manipulación de las muestras, del momento de obtención de estas, de los medicamentos concomitantes y de la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra Vsiqq con la de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Se han detectado anticuerpos antes del tratamiento en sujetos que nunca habían recibido proteínas terapéuticas producidas por métodos biotecnológicos, incluidos anticuerpos monocatenarios. La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 35-52%. Después de la administración de Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 23-25% de los pacientes.

La presencia de anticuerpos antibrolucizumábicos no se asoció con cambios en la eficacia clínica. En los pacientes con anticuerpos secundarios al tratamiento se observó un número mayor de eventos de inflamación intraocular. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea.

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

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral); sin embargo, el intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses).

Se debe interrumpir el tratamiento con Brolucizumab si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





**La salud
es de todos**

Minsalud

Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml.

Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Endoftalmitis, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq.

Con el uso de Vsiqq se han descrito vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, normalmente en presencia de inflamación intraocular. Estas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier síntoma indicativo de los eventos mencionados arriba.

En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMAEn que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq.

Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III (HAWK y HARRIER), la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolucizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos HAWK y HARRIER (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa 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 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis	1,6	0,1	Frecuente
Iritis	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteinico (<i>flare</i>) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{a)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Vsiqq e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica con este producto. Como estas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos oculares

Oclusión vascular retiniana, vasculitis retiniana

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenia

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. La inmunogenia de Vsiqq se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenia reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados inmunoanalíticos se consideraron positivos para anticuerpos dirigidos contra Vsiqq. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis utilizados, de la manipulación de las muestras, del momento de obtención

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



de estas, de los medicamentos concomitantes y de la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra Vsiqq con la de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Se han detectado anticuerpos antes del tratamiento en sujetos que nunca habían recibido proteínas terapéuticas producidas por métodos biotecnológicos, incluidos anticuerpos monocatenarios. La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 35-52%. Después de la administración de Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 23-25% de los pacientes.

La presencia de anticuerpos antibrolucizumábicos no se asoció con cambios en la eficacia clínica. En los pacientes con anticuerpos secundarios al tratamiento se observó un número mayor de eventos de inflamación intraocular. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea.

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

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 20201157170 / 20211191348
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 7 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenza*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10$, $\geq 1/100$), no común ($< 1/100$, $\geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000$, $\geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento. En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (como mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

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. 2021009068 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157170

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que existe una limitada evidencia que sugiere una posible utilidad en la prevención de la recurrencia de las infecciones bacterianas, con un perfil de seguridad aceptable, sin embargo, no se encuentra evidencia que sugiera utilidad en la prevención de neumonía, ni en el tratamiento de

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





infecciones respiratorias agudas. La Sala encuentra que existe controversia sobre la utilidad de lisados bacterianos en la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias y que en la actualidad hay estudios en curso que buscan resolver esta controversia, por tanto, estará atenta a los resultados de dichos estudios.

Por lo anterior, la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del producto de la referencia con la siguiente modificación a la información farmacológica:

Indicaciones:

Indicado en pacientes con infecciones respiratorias bacterianas recurrentes. No está demostrado que sirva para el tratamiento de infecciones agudas, ni para la prevención de neumonía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

1 cápsula diaria en ayunas por 10 días consecutivos al mes durante un periodo total de 3 meses.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10 Norma

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto BRONCHO se considera que:

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

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

3.6.2. BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275
Radicado : 20201157838 / 20211191418
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,5 mg de liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: Haemophilus influenzae, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae y ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y sanguinis (viridans), Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10$, $\geq 1/100$), no común ($< 1/100$, $\geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000$, $\geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pediatría (Niños de 6 meses a 12 años):

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:

1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Nota: en caso de que el niño tenga dificultad en tragar la cápsula, esta puede abrirse y verter su contenido en una bebida (agua, zumo de fruta, leche, etc.). En este caso los sobres están mejor adaptados a la utilización en pediatría.

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. 2021009069 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157838

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que existe una limitada evidencia que sugiere una posible utilidad en la prevención de la recurrencia de las infecciones bacterianas, con un perfil de seguridad aceptable, sin embargo, no se encuentra evidencia que sugiera utilidad en la prevención de neumonía, ni en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas. La Sala encuentra que existe controversia sobre la utilidad de lisados bacterianos en la prevención y tratamiento de infecciones

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

respiratorias y que en la actualidad hay estudios en curso que buscan resolver esta controversia, por tanto, estará atenta a los resultados de dichos estudios.

Por lo anterior, la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del producto de la referencia con la siguiente modificación a la información farmacológica:

Indicaciones:

Indicado en pacientes con infecciones respiratorias bacterianas recurrentes. No está demostrado que sirva para el tratamiento de infecciones agudas, ni para la prevención de neumonía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pediatría (Niños de 6 meses a 12 años):

1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas por 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Nota: en caso de que el niño tenga dificultad en tragar la cápsula, esta puede abrirse y verter su contenido en una bebida (agua, zumo de fruta, leche, etc.). En este caso los sobres están mejor adaptados a la utilización en pediatría.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co


instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto BRONCHO se considera que:

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

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

3.6.3. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558
Radicado : 20201157118 / 20211190926
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre contiene 3,5 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10$, $\geq 1/100$), no común ($< 1/100$, $\geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000$, $\geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses. Tratamiento de episodios agudos: 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

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. 2021009067 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Prospecto para el paciente allegado mediante radicado No. 20211190926

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que existe una limitada evidencia que sugiere una posible utilidad en la prevención de la recurrencia de las infecciones bacterianas, con un perfil de seguridad aceptable, sin embargo, no se encuentra evidencia que sugiera utilidad en la prevención de neumonía, ni en el tratamiento de infecciones respiratorias agudas. La Sala encuentra que existe controversia sobre la utilidad de lisados bacterianos en la prevención y tratamiento de infecciones respiratorias y que en la actualidad hay estudios en curso que buscan resolver esta controversia, por tanto, estará atenta a los resultados de dichos estudios.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Por lo anterior, la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación del producto de la referencia con la siguiente modificación a la información farmacológica:

Indicaciones:

Indicado en pacientes con infecciones respiratorias bacterianas recurrentes. No está demostrado que sirva para el tratamiento de infecciones agudas, ni para la prevención de neumonía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas por 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3 del producto BRONCHO se considera que:

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

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

3.6.4. HYLASE DESSAU 150 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20012313

Radicado : 20201037355 / 20211049616 / 20211061172 / 20211073234 / 20211129123 / 20211163971 / 20211171619 / 20211180552 / 20211195494

Fecha : 24/09/2021

Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial de contiene 150 - 195 U.I. de Hialuronidasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución oftálmica

Indicaciones:

Está indicado como coadyuvante en cirugía oftalmológica de cataratas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, HYLASE® "Dessau" 150 U. I. puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuente:	1-10 pacientes de cada 100 tratados
Ocasionalmente:	1-10 pacientes de cada 1000 tratados
Raro:	1-10 pacientes de cada 10.000 tratados
Muy raro:	menos de 1 paciente de cada 10.000 tratados
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Tras la aplicación de HYLASE® "Dessau" 150 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, éstas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen los siguientes síntomas:

- Dolor pectoral o estenocardia
- Vértigo
- Taquicardia o pulso cardíaco acelerado
- Dificultad para respirar o disnea
- La piel se despelleja, hay urticaria o picor
- Hinchazón de la cara, labios, cuello, orejas, brazos o piernas
- Estenosis de la garganta

Debe comunicar los siguientes síntomas a su médico tan pronto como sea posible:

- Ligeras inflamaciones, erupciones o dolores
- Náuseas o vómito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Las infecciones existentes pueden intensificarse por la aplicación de hialuronidasa.
- En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.
- Se han comunicado en casos individuales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No existen informes sobre intoxicaciones tras la administración de HYLASE® "Dessau" 150 U.I

Instrucciones sobre medidas de emergencia, síntomas y contramedidas

Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden como efectos no deseados y son aplicadas por el personal médico. Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE® "Dessau".

Síntomas	Contramedidas
Síntomas subjetivos (náuseas etc.)	Interrupción de las inyecciones
Síntomas dérmicos (la piel se despelleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardia, caída de presión Riva-Rocci (<90 mm Hg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisolona)
Disnea, shock	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1 g de prednisolona), reposición de volúmenes
Paro cardíaco o respiratorio	Reanimación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto de aceleración de la resorción de HYLASE® "Dessau" se puede reducir o inhibir con un tratamiento simultáneo con las siguientes sustancias medicinales:

Fármacos antihistamínicos, derivados del ácido salicílico, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácido coleico, dicumarol, vitamina C, flavonoides. HYLASE® "Dessau" es incompatible con detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg). Otras sustancias medicinales pueden producir un aumento de los efectos de HYLASE® "Dessau" p.ej., la adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura de la enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

Uso de Hylase® "Dessau" 150 U. I. con los alimentos y bebidas

No debe beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE® "Dessau" puesto que la preparación aumenta la acción del alcohol.

Acta No. 06 de 2022 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

No se dispone de datos de estudios para pacientes que generalmente están subrepresentados, como embarazadas o mujeres que amamantan, pacientes con insuficiencia hepática, cardiovascular o renal, pacientes inmunocomprometidos, niños. Esta falta de datos del estudio se evaluó como que no afecta la especificación de seguridad del producto destinado a administración única en las indicaciones dadas.

Los pacientes con indicaciones oftalmológicas estaban en el rango de 23 a 89 años, la mayoría de ellos 60 años y mayores.

Los voluntarios sanos eran de menor edad, es decir, de 18 a 40 años.

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. 2020016786 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Información para prescribir V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Instructivo de uso V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial de contiene 150 - 195 U.I. de Hialuronidasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución oftálmica

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





Indicaciones:

Está indicado como coadyuvante en cirugía oftalmológica de cataratas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, HYLASE® "Dessau" 150 U. I. puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuente:	1-10 pacientes de cada 100 tratados
Ocasionalmente:	1-10 pacientes de cada 1000 tratados
Raro:	1-10 pacientes de cada 10.000 tratados
Muy raro:	menos de 1 paciente de cada 10.000 tratados
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Tras la aplicación de HYLASE® "Dessau" 150 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, éstas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen los siguientes síntomas:

- Dolor pectoral o estenocardia
- Vértigo
- Taquicardia o pulso cardíaco acelerado
- Dificultad para respirar o disnea
- La piel se despelleja, hay urticaria o picor

Acta No. 06 de 2022 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Hinchazón de la cara, labios, cuello, orejas, brazos o piernas
- Estenosis de la garganta

Debe comunicar los siguientes síntomas a su médico tan pronto como sea posible:

- Ligeras inflamaciones, erupciones o dolores
- Náuseas o vómito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Las infecciones existentes pueden intensificarse por la aplicación de hialuronidasa.
- En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.
- Se han comunicado en casos individuales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.

No existen informes sobre intoxicaciones tras la administración de HYLASE® "Dessau" 150 U.I

Instrucciones sobre medidas de emergencia, síntomas y contramedidas

Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden como efectos no deseados y son aplicadas por el personal médico. Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE® "Dessau".

Síntomas	Contramedidas
Síntomas subjetivos (náuseas etc.)	Interrupción de las inyecciones
Síntomas dérmicos (la piel se despelleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardia, caída de presión Riva-Rocci (<90 mm Hg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisolona)
Disnea, shock	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1 g de prednisolona), reposición de volúmenes
Paro cardíaco o respiratorio	Reanimación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto de aceleración de la resorción de HYLASE® "Dessau" se puede reducir o inhibir con un tratamiento simultáneo con las siguientes sustancias medicinales:

Acta No. 06 de 2022 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Fármacos antihistamínicos, derivados del ácido salicílico, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácido coleico, dicumarol, vitamina C, flavonoides. HYLASE® "Dessau" es incompatible con detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Otras sustancias medicinales pueden producir un aumento de los efectos de HYLASE® "Dessau" p.ej., la adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura de la enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

Uso de Hylase® "Dessau" 150 U. I. con los alimentos y bebidas

No debe beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE® "Dessau" puesto que la preparación aumenta la acción del alcohol.

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

No se dispone de datos de estudios para pacientes que generalmente están subrepresentados, como embarazadas o mujeres que amamantan, pacientes con insuficiencia hepática, cardiovascular o renal, pacientes inmunocomprometidos, niños. Esta falta de datos del estudio se evaluó como que no afecta la especificación de seguridad del producto destinado a administración única en las indicaciones dadas.

Los pacientes con indicaciones oftalmológicas estaban en el rango de 23 a 89 años, la mayoría de ellos 60 años y mayores.

Los voluntarios sanos eran de menor edad, es decir, de 18 a 40 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 11.3.8.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto V03 marzo 2018, la información para prescribir V03 marzo 2018 y el instructivo de uso V03 marzo 2018 allegados mediante radicado No. 20201037355

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.3 del producto HYLASE "DESSAU" se considera que:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





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

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 AUTORIZACIONES SANITARIAS DE USO DE EMERGENCIA SANITARIA

Radicado : 20211181103

Fecha : 8/09/2021

Interesado : Veeduría Ciudadana por la Verdad

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre:

- El método de cálculo estadístico utilizado para demostrar la seguridad de las Vacunas; incluyendo el (RRA) "Reducción del Riesgo Absoluto", para Emitir la Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia "ASUE" a las Farmacéuticas.
- Concepto del Invima para contrastar el Concepto emitido por el Colegio de Médicos de Cundinamarca y Bogotá.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite informar que los trámites Autorización Sanitaria de Uso de Emergencia (ASUE) se realizan de acuerdo con lo establecido en los Decretos 1780 de 2021 y 677 de 1995, los interesados pueden consultar las Actas emitidas por la Sala que sintetizan los análisis realizados para emitir su concepto de aprobación, requerimiento o negación de todas las solicitudes evaluadas a la fecha, las cuales pueden ser consultadas en el enlace y/o canales dispuestos por el Invima.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ELIZARIA (ECULIZUMAB)

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20164753
Radicado : 20211129145
Fecha : 02/07/2021
interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 06 de 2021 numeral 3.2.1, en el sentido de conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En aras de cumplir con la obligación de controlar la calidad de los medicamentos que se comercializan en Colombia, respetuosamente solicitamos dar aplicación a la Guía para la Evaluación de la Comparabilidad de Medicamentos Biológicos expedida a través de la Resolución 2950 de 2019, en el sentido de mantener el concepto de NEGACIÓN de la Evaluación Farmacológica para el Producto Elizaria emitido por la SEMNNIMB por medio del Acta No. 13 de 2020, toda vez que este producto no cumple con la similitud de los parámetros de calidad con respecto al Medicamento Biológico de Referencia.

- En caso de que su despacho decida revocar la decisión emitida por medio de la Resolución NO. 2020035754 del 21 de octubre de 2020, por medio de la cual se niega la información farmacológica de Elizaria, respetuosamente solicito me informe las razones que fundamentaron el cambio de decisión previamente emitida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información sobre el concepto emitido por ANVISA respecto al medicamento Elizaria®, sin embargo, aclara que la Comisión Revisora del INVIMA hace recomendaciones autónomas con base en la información presentada por cada solicitante, las respuestas dadas a los requerimientos y las argumentaciones presentadas en el recurso de reposición. Además, no es posible saber si la información presentada en las dos agencias fue la misma. En lo atinente al proceso de evaluación farmacológica realizada por esta Sala para el biosimilar eculizumab (Elizaria®), la documentación presentada cumplió con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014 y se concluyó favorablemente.

3.8.2. CONCENTRADO DE FACTOR VII

Expediente : 226838
Radicado : 20181205484 / 20211184338
Fecha : 13/09/2021
Interesado : Baxalta Colombia SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

emitido en Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.8, en lo relativo a la forma farmacéutica del producto, por cuanto corresponde a: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable y, no como aparece en el acta mencionada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.8 de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en el sentido de indicar que la forma farmacéutica del producto corresponde a: Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable y, no como aparece en el acta mencionada.

3.8.3. URSACOL 300 mg

Expediente : 29634
Radicado : 2013133962 / 2016101525 / 20211165930
Fecha : 19/08/2021
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de Ácido Ursodesoxicólico.

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 20 de 2016 SEMPB numeral 3.3.10 e incluir la indicación “*Tratamiento de la Colangitis Esclerosante Primaria*”, de acuerdo con lo solicitado mediante los radicados 2013133962 y 2016101525. Lo anterior, teniendo en cuenta las consideraciones descritas en la correspondencia allegada con radicado 20211165930.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar al interesado que el “*Tratamiento de la Colangitis Esclerosante Primaria*” no figura en las indicaciones aprobadas en el Acta “20 de 2016 numeral 3.3.10 a la que el interesado hace referencia. La Sala basa su recomendación en cuanto a que, si bien está demostrado que el ácido ursodesoxicólico puede mejorar algunos parámetros bioquímicos, no modifica el curso clínico ni las complicaciones de la colangitis esclerosante primaria.

3.8.4. ADACEL®

Expediente : 19986384
Radicado : 20201165644 / 20211089909
Fecha : 17/05/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada 0,5mL contienen:

Toxoide tetánico 5 Lf

Toxoide diftérico 2 Lf

Elemento de pertussis acelular:

Toxoide de pertussis (TP) 2,5 µg

Hemaglutinina filamentosa (HAF) 5 µg

Pertactina (PRN) 3 µg

Fimbrias de tipo 2 y 3 (FIM) 5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.20 SEMNNIMB, en el sentido de informar cuales son los argumentos técnicos y científicos para el ajuste de las indicaciones en el sentido de agregar las condiciones de: “dosis única” en el primer párrafo y “en aquellas que no hayan recibido inmunización para tétanos y difteria durante el mismo.” En el segundo párrafo y de eliminar información que ya había sido previamente aprobada por su Despacho, párrafos 3 y 6.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.4.2.20., acorde con lo solicitado por el interesado en el sentido de que las indicaciones deben figurar así:

INDICACIONES Y USO CLÍNICO: ADACEL® está indicada en la inmunización activa de refuerzo para prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas de 4 años o más de edad.

Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

Conforme a las recomendaciones locales, ADACEL® puede considerarse una alternativa de la quinta dosis de la vacuna antitetánica, antidiftérica y antipertussis acelular (DTaP) en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años, administrada simultáneamente con la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) en lugares distintos para completar la serie de vacunación para esta edad, cuando se indique.

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





Las personas que hayan padecido tétanos, difteria o pertussis deben ser vacunadas también, ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser vacunadas contra el tétanos, la difteria y la pertussis conforme a los calendarios de vacunación estándar.

ADACEL® no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae o Clostridium tetani.

Uso en pediatría: ADACEL® no está indicado para la vacunación de niños menores de 4 años.

Profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas: La necesidad de inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, como la vacuna adsorbida Td o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulinas antitetánicas, depende del estado de la herida y de los antecedentes de vacunación del paciente.

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

3.8.5. ZAVICEFTA

Expediente : 20157002
Radicado : 20201184323 / 20211199066
Fecha : 29/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 24 de 2020 numeral 3.4.1.8 SEMNNIMB para el producto de la referencia, en el sentido de:

1. Dar un concepto en relación con la indicación de “Tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAC, ITUc, NHA/ NAV”
2. En caso de que la respuesta al punto anterior sea un concepto negativo, precisar las razones de la negación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.4.1.8., en el sentido de que en las indicaciones aceptadas está incluida “*Tratamiento*

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La salud
es de todos

Minsalud

de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAC, ITUc, NHA/ NAV.” Por tanto, las indicaciones quedan así:

Nuevas indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- **Infección intra-abdominal complicada (IIAC). Utilizar en combinación con metronidazol.**
- **Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.**
- **Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).**

Tratamiento de pacientes con bacteremia que ocurre en asociación, o sospecha de estar asociada con IIAC, ITUc, NHA/ NAV.

Uso

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta® y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta® se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

3.8.6 TISSEEL® CONGELADO

Expediente: 20002144

Radicado: 20191220346

Fecha: 10/03/2021

Interesado: Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la composición del producto TISSEEL® CONGELADO, debido a que el interesado pide corrección de la resolución de aprobación de la evaluación farmacológica en cuanto a composición.

Lo aprobado fue:

Composición:

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Cada mL de solución de Componente 1 contiene (72 - 110) mg de Proteína Coagulable Humana que contiene Fibrinógeno humano, 3000 KI / mL de Aprotinina acetato (sintética)
Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

Lo que el usuario solicita:

Composición:

Cada mL de solución de Componente 1 contiene Proteína Coagulable Humana que contiene 72- 110 mg de Fibrinógeno humano, 3000 KIU /mL de Aprotinina acetato (sintética)

Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 12 de 2021 numeral 3.6.3 como se solicita, en el sentido de que la composición del producto TISSEEL® congelado debe quedar así:

Composición:

Cada mL de solución de Componente 1 contiene proteína Coagulable Humana que contiene 72- 110 mg de Fibrinógeno humano, 3000 KIU /mL de Aprotinina acetato (sintética)

Cada mL de solución de Componente 2 contiene 500 UI de Trombina humana, 40 µmol de Cloruro de calcio dihidrato

Siendo las 16:00 del día 11 de marzo de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**La salud
es de todos**

Minsalud

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL

Miembro SEMNNIMB

Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ

Miembro SEMNNIMB

Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA

Miembro SEMNNIMB

Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA

Miembro SEMNNIMB

Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO

**Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos**

Presidente SEMNNIMB

Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA

Miembro SEMNNIMB

Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES

**Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos**

Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2022 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co

