



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 18, 19, 20, 21 y 24 DE MAYO DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA 4 DE JUNIO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Marlene Gamboa Estrada
Andrey Forero Espinosa
Adriana Magally Monsalve Arias
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Edwin Leonardo López Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. TRANSLARNA®

Expediente : 20167275
Radicado : 20191145489 / 20191153043 / 20201162392 / 20201177058
Fecha : 29/09/2020
Interesado : PTC Therapeutics Colombia S.A.S

Composición:

Translarna® 125 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 125 mg de Ataluren.

Translarna® 250 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 250 mg de Ataluren.

Translarna® 1000 mg gránulos para suspensión oral - Cada sobre contiene 1000 mg de Ataluren.

Forma farmacéutica:

Gránulos para suspensión oral

Indicaciones:

Translarna® está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más.

No se ha demostrado la eficacia en pacientes no ambulatorios.

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina debe determinarse mediante estudios genéticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes mencionados.

Uso concomitante de aminoglucósidos intravenosos

Precauciones y advertencias:

Pacientes que no poseen una mutación sin sentido

Los pacientes deben tener una mutación sin sentido en el gen de la distrofina como parte de su enfermedad subyacente, según haya sido determinado en los estudios genéticos. Los pacientes que no poseen una mutación sin sentido no deben recibir ataluren.

Insuficiencia hepática y renal

Se debe controlar a los pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Cambios en el perfil lipídico

Debido a que se notificaron cambios en el perfil lipídico (aumento de los triglicéridos y el colesterol) en algunos pacientes de los ensayos clínicos, se recomienda controlar el colesterol total, LDL, HDL y los triglicéridos de forma anual en pacientes con distrofia

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muscular de Duchennee con mutación sin sentido (nmDMD) que reciben ataluren, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

Hipertensión con el uso de corticoesteroides sistémicos concomitantes

Debido a las notificaciones de hipertensión con el uso de corticoesteroides sistémicos concomitantes en algunos pacientes de los ensayos clínicos, se recomienda controlar la presión arterial sistólica y diastólica en reposo cada 6 meses en pacientes con nmDMD que reciben ataluren de manera concomitante con corticoesteroides, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

Monitorización de la función renal

Debido a que se observaron pequeños aumentos de creatinina sérica media, nitrógeno de urea en sangre (BUN) y cistatina C en los estudios controlados de nmDMD, se recomienda controlar la creatinina sérica, el BUN y la cistatina C cada 6 a 12 meses en pacientes con nmDMD que reciben ataluren, o con mayor frecuencia en función del estado clínico del paciente.

Posibles interacciones con otros medicamentos

Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son inductores de UGT1A9, o sustratos de OAT1, OAT3 u OATP1B3.

Aminoglucósidos
Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura de ataluren *in vitro*. Además, se demostró que ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de estos medicamentos con ataluren. Como no se conoce el mecanismo por el cual el ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con ataluren. Si esto es inevitable (por ejemplo, vancomicina para tratar el SARM), se recomienda un control cuidadoso de la función renal.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de ataluren en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva únicamente con dosis que produjeron toxicidad materna. Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de ataluren durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ataluren o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales demostraron la excreción de ataluren/metabolitos en la leche. El riesgo para los recién nacidos/lactantes no puede ser excluido. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ataluren.

Fertilidad

Los datos no clínicos no revelaron ningún peligro para los seres humanos según un estudio estándar de fertilidad masculina y femenina realizado en ratas.

Reacciones adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con nmDMD tratados con la dosis diaria recomendada de 40 mg/kg/día de ataluren en los 2 estudios controlados con placebo se presentan en la Tabla 1. Las reacciones adversas notificadas en >1 paciente en el grupo de 40 mg/kg/día con una frecuencia mayor que la del grupo placebo se presentan según la

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas de MedDRA, Término Preferido, y frecuencia. Las agrupaciones de frecuencias se definen según la siguiente convención: muy frecuente (1/10) y frecuente (1/100 a < 1/10).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en >1 pacientes con nmDMD tratados con ataluren con una frecuencia mayor que el placebo en los 2 estudios controlados con placebo (análisis agrupado)

Clase de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Frecuencia desconocida
Trastornos metabólicos y nutricionales		Pérdida de apetito, hipertrigliceridemia	Cambio en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol)
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea, dolor abdominal superior, flatulencia, malestar abdominal, estreñimiento	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Rash eritematoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor en extremidades, dolor torácico musculoesquelético	
Trastornos renales y del sistema urinario		Hematuria, enuresis	Cambio en las pruebas de función renal (aumento de creatinina, nitrógeno de urea en sangre, cistatina C)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y del sitio de inyección		Pirexia, pérdida de peso	
---	--	--------------------------	--

En un estudio de extensión abierta de 48 semanas realizado en pacientes con nmDMD, los pacientes ambulatorios o no ambulatorios demostraron un perfil de seguridad similar. Los datos de seguridad a largo plazo no están disponibles.

Interacciones:

Aminoglucósidos

Ataluren no debe administrarse conjuntamente con aminoglucósidos intravenosos, basándose en casos de disminución de la función renal observados en un ensayo clínico realizado en pacientes con nmCF.

Se observaron aumentos de creatinina sérica en varios pacientes con nmCF tratados con ataluren y aminoglucósidos intravenosos junto con otros antibióticos para exacerbaciones de la fibrosis quística. Los aumentos de creatinina sérica se resolvieron en todos los casos, con la interrupción del aminoglucósido intravenoso, y con la continuación o interrupción de Translarna®. Estos hallazgos sugirieron que la administración conjunta de Translarna® y los aminoglucósidos intravenosos puede potenciar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos. Por lo tanto, si el tratamiento con aminoglucósidos intravenosos es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con Translarna® y éste puede reanudarse 2 días después de finalizar la administración del aminoglucósido. Se desconoce el efecto de la administración conjunta de ataluren con otros medicamentos nefrotóxicos.

En algunos de estos casos, la deshidratación puede ser un factor agravante. Los pacientes deben mantener una hidratación adecuada mientras toman ataluren.

Efecto de otros medicamentos en la farmacocinética de ataluren

Basado en estudios in vitro, el ataluren es un sustrato de UGT1A9. La administración conjunta de rifampicina, un fuerte inductor de las enzimas metabólicas incluida UGT1A9, redujo la exposición a ataluren en un 30%. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en los seres humanos. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son inductores de UGT1A9 (por ejemplo, rifampicina).

Efecto del ataluren en la farmacocinética de otros medicamentos

Basado en estudios in vitro, ataluren tiene el potencial de inhibir UGT1A9, transportador de aniones orgánicos 1 (OAT1), transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B3 (OATP1B3). La administración conjunta de ataluren con micofenolato mofetil en sujetos sanos no afectó la exposición de su metabolito activo, el ácido micofenólico (un sustrato de UGT1A9). No es necesario ajustar la dosis cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son sustratos de UGT1A9. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con medicamentos que son sustratos de OAT1 u OATP1B3 debido al riesgo de un aumento en la concentración de estos medicamentos (por ejemplo, oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemida, bumetanida, valsartán, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina). También se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con sustratos de OAT3 (por ejemplo, ciprofloxacino), especialmente aquellos sustratos de OAT3 con una ventana terapéutica estrecha. En un estudio clínico, el grado de exposición de ciprofloxacino fue un 32% mayor en presencia de ataluren. En otro estudio clínico, el grado de exposición para adefovir fue un 60% mayor en presencia de

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ataluren. Se debe tener precaución cuando se administra ataluren conjuntamente con adefovir.

Con base en los estudios in vitro, no se espera que el ataluren sea un inhibidor del transporte mediado por gp-p ni del metabolismo mediado por el citocromo P450. Del mismo modo, no se espera que el ataluren sea un inductor in vivo de las isoenzimas del citocromo P450.

La administración conjunta de corticoesteroides (deflazacort, prednisona o prednisolona) con ataluren no afectó a las concentraciones plasmáticas de ataluren. No se ha observado ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de corticoesteroides con la administración conjunta de ataluren. Estos datos indican que no existe una interacción medicamentosa aparente entre los corticosteroides y ataluren, y que no se requieren ajustes de dosis.

Medicamentos que afectan al transportador de glicoproteína p In vitro, ataluren no es un sustrato para el transportador de glicoproteína p. Es poco probable que la farmacocinética de ataluren se vea afectada por medicamentos que inhiben el transportador de glicoproteína p.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Translarna® solo debe ser iniciado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne/Becker.

Posología

Ataluren se debe administrar por vía oral en 3 dosis diarias.

La primera dosis debe tomarse por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche.

Los intervalos de dosificación recomendados son de 6 horas entre las dosis de la mañana y del mediodía, 6 horas entre las dosis del mediodía y de la noche, y 12 horas entre la dosis de la noche y la primera dosis del día siguiente.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal al mediodía y 20 mg/kg de peso corporal a la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal).

Translarna® está disponible en sobres de 125 mg, 250 mg o 1000 mg. La siguiente tabla brinda información sobre qué concentración utilizar en la preparación de la dosis recomendada por rango de peso corporal.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rango de Peso ght (kg)		Número de sachets								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		Morning			Midday			Evening		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Dosis retrasada u olvidada

En caso de un retraso en la administración de ataluren de menos de 3 horas después de las dosis de la mañana o del mediodía, o menos de 6 horas después de la dosis de la noche, la dosis debe tomarse sin modificar los horarios de las dosis posteriores. En caso de un retraso de más de 3 horas después de las dosis de la mañana o del mediodía o más de 6 horas después de la dosis de la noche, se debe omitir esas dosis y los pacientes deben reanudar el cronograma de dosis habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble o adicional en caso de un olvido de dosis. Es importante administrar la dosis correcta. Una dosis mayor a la dosis recomendada puede estar asociado con una menor eficacia.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de ataluren en niños de 6 meses a 5 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Translarna® se debe administrar por vía oral después de mezclarse en una suspensión en líquidos o en alimentos semisólidos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sobres solo deben abrirse al momento de la preparación de la dosis. El contenido completo de cada sobre debe mezclarse con al menos 30 ml de líquido (agua, leche, jugo de fruta) o 3 cucharadas de alimentos semisólidos (yogur o salsa de manzana). La dosis preparada debe mezclarse bien antes de la administración. La cantidad de alimentos líquidos o semisólidos puede aumentarse en función de la preferencia del paciente. Los pacientes deben tomar la dosis completa.

Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Los sobres solo deben abrirse al momento de la preparación de la dosis. El contenido completo de cada sobre debe mezclarse con al menos 30 ml de líquido (agua, leche, jugo de fruta) o 3 cucharadas de alimentos semisólidos (yogur o salsa de manzana). La dosis preparada debe mezclarse bien antes de la administración. La cantidad de alimentos líquidos o semisólidos puede aumentarse en función de la preferencia del paciente.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

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. 2020006003 emitido mediante Acta No. 15 de 2019 numeral 3.1.1.4, 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 allegado mediante radicado No. 20191145489
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191145489

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no se despejan los interrogantes sobre los siguientes puntos:

El estudio PTC124-GD-041-DMD (Estudio 041) es un estudio en curso, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y confirmatorio, de la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes ambulatorios con distrofia muscular de Duchenne por mutación sin sentido (nmDMD). El estudio se encuentra en etapa ciega, sin resultados confirmatorios, aspecto de crucial importancia para la Sala en la evaluación del beneficio-riesgo.

En concepto de la Sala, el interesado no respondió satisfactoriamente el cuestionamiento relacionado con la incongruencia de la relación dosis respuesta (menor respuesta con la dosis mayor), por cuanto la explicación sobre el efecto en forma de campana (u invertida) en relación con las diferentes concentraciones y la respuesta clínica incongruente, es aceptable para estudios en fases iniciales de investigación para búsqueda de dosis, lo que permite confirmar el carácter exploratorio de estos estudios y la necesidad de estudios adicionales para despejar la incertidumbre sobre la relación dosis-respuesta y la dosis óptima a utilizar.

A pesar de la explicación sobre los posibles beneficios clínicos en el subgrupo de pacientes en etapa de transición que el interesado extrapola a otros subgrupos,

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumenta la incertidumbre para la Sala sobre la real eficacia de ataluren en la indicación propuesta.

Tampoco se despejaron los interrogantes en torno a la multitud de análisis post-hoc efectuados para encontrar el subgrupo de pacientes con posibles beneficios, lo que, aunado al amplio número de desenlaces contemplados en los protocolos iniciales, subraya el carácter exploratorio de estas evaluaciones clínicas.

La Sala considera pertinente esperar a conocer los resultados del estudio 041 para tener mas elementos de juicio a la hora de valorar el beneficio y riesgo de ataluren en la indicación “tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne que se origina de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios de 2 años o más”

Por lo anterior, y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 15 de 2019 numeral 3.1.1.4., la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.1.1.2. SKINED®

Expediente : 20174385
Radicado : 20191248115 / 20211031919
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Percos S.A

Composición:

Cada tubo contiene halobetasol Propionato al 0,05%

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Dermatosis sensibles a esteroides: alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de la piel.

Dermatosis sensibles a esteroides: alternativo en el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de la piel.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al halobetasol o cualquier componente de la formulación. Infecciones bacterianas primarias, tuberculosas, micóticas no tratadas; o enfermedades virales (p.ej., herpes simple, varicela). El esteroide puede enmascarar la infección y hacer que sea mucho más difícil diagnosticar y tratar con precisión. Sin embargo, debido a las similitudes en la estructura química y / o las acciones farmacológicas, no se puede descartar con certeza la posibilidad de sensibilidad cruzada con otros corticoides.

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con efectos adversos:

Dermatitis de contacto: se puede producir una dermatitis alérgica de contacto, generalmente se diagnóstica por falta de curación en lugar de exacerbación clínica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Supresión suprarrenal: puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotálamohipófisis-suprarrenal (HPA) de manera reversible; especialmente en niños más pequeños o en pacientes que reciben dosis altas durante períodos prolongados. La supresión del eje HPA puede conducir a una crisis suprarrenal reversible.

Interrumpa la terapia si se desarrolla irritación. No debe usarse este tratamiento de la rosácea o la dermatitis perioral.

Sarcoma de Kaposi: el tratamiento prolongado con corticosteroides se ha asociado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi (informes de casos); si se indica, se debe considerar la interrupción del tratamiento

Efectos locales: pueden producir reacciones adversas locales (p. Ej., Atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis de contacto alérgica, miliaria por infección secundaria); puede ser irreversible. Lo más probable son reacciones adversas locales con vendajes oclusivos y / o uso prolongado. Si se desarrolla irritación, descontinúe el uso e instituya la terapia apropiada.

Evitar contacto con los ojos. No es de uso oftálmico.

Infecciones cutáneas: use agentes antibacterianos o antifúngicos apropiados para tratar infecciones cutáneas concomitantes; suspenda el tratamiento si la infección no se resuelve rápidamente.

Efectos sistémicos: los corticosteroides tópicos pueden absorberse por vía percutánea. La absorción de corticosteroides tópicos puede causar manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia o glucosuria. La absorción se incrementa mediante el uso de vendajes oclusivos, en la piel o la aplicación en grandes superficies.

Su alta potencia hace que sea más probable que ocurran efectos adversos con el uso prolongado (> 2 semanas), incluyendo, entre otros, atrofia, estrías, hematomas, hipertrichosis, síndrome de Cushing y supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Los esteroides de potencia ultra alta como la crema de halobetasol no deben usarse en la cara, la ingle, la axila o bajo oclusión, ya que estas áreas tienen una piel más delgada y las regiones intertriginosas tienen más probabilidades de desarrollar tales efectos adversos.

Para disminuir el riesgo de efectos sistémicos, solo trate áreas pequeñas a la vez; discontinuar la terapia cuando se logre el control; reevalúe el diagnóstico si no se observa mejoría en 2 semanas.

Es muy importante dar a los pacientes la forma de dosificación correcta al prescribir corticosteroides tópicos. Las soluciones, espumas, geles, lociones, cremas y pomadas tienen aplicaciones clínicas apropiadas. La frecuencia, la cantidad y la duración adecuadas del tratamiento también deben enfatizarse en los pacientes para evitar sobretratar un área, provocar efectos adversos o subtratar un área, lo que lleva a malos resultados terapéuticos.

Precauciones y advertencias a especiales

Pediátrico: los niños pueden absorber cantidades proporcionalmente mayores después de la aplicación tópica y pueden ser más propensos a los efectos sistémicos. La supresión del eje HPA, la hipertensión intracraneal y el síndrome de Cushing se han notificado en niños que reciben corticosteroides tópicos. El uso prolongado puede afectar la velocidad de crecimiento; El crecimiento debe ser monitoreado rutinariamente en pacientes pediátricos.

Otras advertencias / precauciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso apropiado: si no se observa una mejora dentro del plazo previsto, puede ser necesario volver a evaluar el diagnóstico. No use la crema para el tratamiento de la dermatitis perioral o la rosácea.

Reacciones adversas:

En la Tabla 3 se muestran los eventos adversos reportados durante el tratamiento con Halobetazol.

Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Escozor de la piel	< 4%
Prurito del sitio de aplicación	< 4%
Infección del tracto respiratorio superior	2%
Cefalea	1%
Telangiectasia	< 1%
Hiperglicemia	< 1%
Atrofia del sitio de aplicación	< 1%
Dermatitis del sitio de aplicación	< 1%

Se han reportados algunos otros eventos adversos en menos del 1% post comercialización como parestesia, acné vulgar, rosácea, hipertrichosis, leucodermia, xerodermia, infección cutánea secundaria, retraso en la cicatrización de heridas, urticaria, vesículas, herpes zoster, aumento de presión arterial, estrías, ardor, picazón, irritación, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, deinfluencia, decoloración local, nasofaringitis, tiña profunda conocida como granuloma de Majocchi, supresión del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, glaucoma si se aplica cerca de los ojos, otitis media, o faringitis.

Interacciones:

Aldesleukina: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto antineoplásico de la aldesleukina.

Corticoirelina: los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la corticoirelina. Específicamente, la respuesta de la ACTH plasmática a la corticoirelina puede verse afectada por la terapia con corticosteroides reciente o actual.

Deferasirox: Los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso ó tóxico de Deferasirox. Específicamente, el riesgo de ulceración / irritación gastrointestinal o sangrado.

Hialuronidasa: Los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico de la hialuronidasa.

Ritodrina: los corticosteroides pueden aumentar el efecto adverso o tóxico de Ritodrine.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo.

Se han observado efectos teratogénicos en estudios de reproducción animal. Los productos tópicos no se recomiendan para uso extensivo, en grandes cantidades o durante largos períodos de tiempo en mujeres embarazadas Categoría C.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia.

Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche humana y pueden causar efectos adversos en un lactante. No se sabe si la absorción sistémica de halobetasol tópico produce cantidades detectables en la leche humana. Usar con precaución durante la lactancia; No aplicar en los pezones.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicación tópica: Aplicar con moderación en la piel una o dos veces al día durante 2 semanas.; El tratamiento no debe exceder de 2 semanas consecutivas y la dosis total no debe exceder los 50 g / semana. Descontinuar la terapia cuando se logre el control; Si no se observa mejoría en 2 semanas, puede ser necesario reevaluar el diagnóstico. No es para uso oftálmico.

Falla renal

No hay ajustes de dosis, definidas.

Falla hepática

No hay ajustes de dosis, definidas.

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. 2020012731 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica con fines diferentes a la obtención de registro sanitario.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211031919

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211031919.

3.1.1.3 FABIFLU TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20189574
Radicado : 20201178461 / 20211030116
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Glenmark Pharmaceuticals Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Favipiravir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Para el tratamiento de pacientes con COVID-19 de leve a moderado.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Mujeres embarazadas o que se sospecha están embarazadas (se han observado muertes embrionarias tempranas y teratogenicidad en estudios con animales).
- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto
- Mujeres lactantes
- Deterioro hepático grave
- Deterioro renal grave

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Dado que en los estudios con animales se han observado muertes embrionarias tempranas y teratogenicidad con el uso de favipiravir, no administre el fármaco a mujeres que estén embarazadas o que se sospecha lo están.

Cuando administre favipiravir a mujeres con potencial de procrear, confirme el resultado negativo de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Explique plenamente los riesgos e instruya minuciosamente para que utilice los métodos anticonceptivos más eficaces con su pareja durante el tratamiento y durante los siete días siguientes a su finalización. Si se sospecha un embarazo durante el tratamiento, instruya a la paciente que interrumpa el tratamiento inmediatamente y consulte a un médico.

El favipiravir se distribuye en la esperma. Cuando se administre el fármaco a pacientes masculinos, explíqueles plenamente los riesgos e indíqueles que utilicen los métodos anticonceptivos más eficaces en sus relaciones sexuales durante el tratamiento y durante los siete días siguientes a su finalización (deben utilizar un preservativo). Además, explíqueles que no deben tener relaciones sexuales con mujeres embarazadas.

Antes del tratamiento, explique exhaustivamente la eficacia y riesgos a los pacientes o sus familiares (incluyendo el riesgo de exposición del feto) y obtenga consentimiento informado por escrito de cada paciente o su representante antes de administrar el medicamento.

Examine cuidadosamente la necesidad del favipiravir antes de usarlo.

Administración cuidadosa

El Favipiravir debe ser administrado con cuidado en los siguientes pacientes:

-Pacientes con historial de anomalías en el metabolismo del ácido úrico o con gota. (El nivel de ácido úrico en la sangre puede aumentar y los síntomas pueden agravarse).

Precauciones importantes

Aunque se desconoce la relación causal, se ha informado de síntomas psiconeuróticos como el comportamiento anormal tras la administración de agentes contra el virus de la gripe, incluyendo el favipiravir. Para el tratamiento de niños y menores, como enfoque preventivo en caso de un accidente debido a un comportamiento anormal como una caída, se debe instruir a los pacientes/sus familiares que, después de iniciar el tratamiento con agentes contra el virus de la gripe, (i) se puede desarrollar un comportamiento anormal, y (ii) los tutores y otras personas responsables deben garantizar que los niños/menores no se queden solos durante al menos 2 días cuando sean tratados en casa. Dado que se han reportado síntomas similares asociados con la encefalopatía de la influenza, se deben seguir las mismas instrucciones anteriores.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La infección viral puede complicarse o confundirse con infecciones bacterianas. En caso de infección bacteriana o sospecha de ésta, deben adoptarse medidas apropiadas, tales como la administración de agentes antibacterianos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En los estudios de toxicidad en animales se han notificado cambios histopatológicos en los testículos de ratas (12 semanas de edad) y perros jóvenes (7 u 8 meses de edad), así como hallazgos anormales de esperma en ratones (11 semanas de edad). En esos estudios se observó una recuperación o tendencia a la recuperación una vez suspendida la administración. En el estudio de fertilidad en ratas, se observaron efectos en los testículos y el esperma y una disminución de la fertilidad en los machos y se observó anestro en las hembras con la dosis alta.

Embarazo

No administrar el favipiravir a mujeres embarazadas o de quienes se sospeche están embarazadas.

(Se han observado muertes embrionarias tempranas [ratas] y teratogenicidad [ratones, ratas, conejos y monos] en estudios con animales con niveles de exposición similares o inferiores a la exposición clínica).

Lactancia

No administrar a mujeres lactantes

(Se descubrió que el principal metabolito del favipiravir, una forma hidroxilada, se distribuía en la leche materna).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No hay datos disponibles.

Reacciones adversas:

Seguridad clínica

Glenmark ha realizado un estudio clínico de fase 3, aleatorio, multicéntrico y de etiqueta abierta, que evalúa la eficacia y seguridad del favipiravir con cuidados de apoyo estándar vs. cuidados de apoyo estándar solos en el tratamiento de sujetos con COVID-19 de leve a moderado.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Cuadro 2: Resumen de eventos adversos (EA) por Grupo de tratamiento y Clase de órgano del sistema (COS y PT) - Población de seguridad**

Clase de órgano del sistema	Estadísticas	FAVIPRAVIR (N=73)	CONTROL (N=75)	Total (N=148)
Término				
<i>Cualquier COS</i>				
Número de sujetos con cualquier EA	n (%) (y)	26 (35,6) (29)	6 (8,0) (7)	32 (21,6) (36)
<i>Investigaciones</i>				
Aumento de la deshidrogenasa del lactato en la sangre	n (%) (y)	17 (23,3)	2 (2,7)	19 (12,8) (20)
Aumento ácido úrico en la sangre	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Prueba de función hepática anormal	n (%) (y)	12 (16,4)	0	12 (8,1) (12)
Prueba de función hepática anormal	n (%) (y)	5 (6,8) (5)	2 (2,7) (2)	7 (4,7) (7)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea	n (%) (y)	2 (2,7) (3)	2 (2,7)	4 (2,7) (5)
Trastorno gastrointestinal	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Vómitos	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	2 (2,7)	3 (2,0) (3)
Trastornos gastrointestinales	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
<i>Trastornos metabólicos y de nutrición</i>				
Dislipidemia	n (%) (y)	3 (4,1) (3)	1 (1,3)	4 (2,7) (4)
Hiper glucemia	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	1 (1,3)	2 (1,4) (2)
Hipopotasemia	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Hipopotasemia	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Neumonía Viral	n (%) (y)	2 (2,7) (2)	0	2 (1,4) (2)
Neumonía Viral	n (%) (y)	2 (2,7) (2)	0	2 (1,4) (2)
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>				
Leucocitosis	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Leucocitosis	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
<i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i>				
Astenia	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Astenia	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
Hipersensibilidad a medicamentos	n (%) (y)	0	1 (1,3) (1)	1 (0,7) (1)
Hipersensibilidad a medicamentos	n (%) (y)	0	1 (1,3) (1)	1 (0,7) (1)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	n (%) (y)	0	1 (1,3) (1)	1 (0,7) (1)
Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda	n (%) (y)	0	1 (1,3) (1)	1 (0,7) (1)
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>				
Erupción	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)
Erupción	n (%) (y)	1 (1,4) (1)	0	1 (0,7) (1)

1. En cada nivel de integración se contó una vez a un sujeto si éste informaba de uno o más eventos en un determinado nivel de integración.

2. Los términos de los eventos adversos fueron codificados usando la versión 23.0 de MedDRA.

3. Los porcentajes se basaron en el número total de sujetos en la población de seguridad en cada tratamiento.

4. y fue el número total de eventos y n fue el número de sujetos con al menos un evento en población de seguridad en cada tratamiento.

5. Los COS se clasificaron por orden descendente de incidencia en la columna Total.

Los sujetos con eventos adversos derivados del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) fueron 26 (35,6%) en el grupo de favipiravir y 6 (8,0%) en el grupo de control. Se informó de un evento adverso grave (SAE), síndrome de dificultad respiratoria agudo, en un sujeto del grupo de control que fue fatal y cuya causalidad se evaluó y se determinó como no relacionada. Un total de 21 sujetos tuvieron TEAE que se consideraron relacionados con el fármaco en estudio en el grupo del favipiravir [21 (28,8%)]. La mayoría de los sujetos tenían EA de intensidad leve [25 (16,9%)] [grupo de favipiravir: 20 (27,4%); grupo de control: 5 (6,7%)] y 6 sujetos tenían EA de intensidad moderada [grupo de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



favipiravir: 6 (8,2%); grupo de control: ninguno]. Los EA más comúnmente reportados en los sujetos por clase de órgano del sistema (COS) en los 2 grupos de tratamiento fueron los trastornos de investigación (19 [12,8%]; 17 [23,3%] en el grupo de favipiravir, y 2 [2,7%] en el grupo de control), seguidos por los trastornos gastrointestinales y los trastornos metabólicos y de nutrición (4 [2,7%]; 2 [2,7%] en el grupo de favipiravir y en el grupo de control, respectivamente) y (4 [2,7%]; 3 [4,1%] en el grupo de favipiravir y 1 (1,3%) en el grupo de control), seguidos de infecciones e infestaciones (2 [1,4%]; 2 [2,7%] en el grupo de favipiravir, y ninguno en el grupo de control).

El favipiravir fue seguro y bien tolerado y los EA más comunes que se notificaron estaban en consonancia con los efectos adversos conocidos del medicamento. Los EA más comunes en el grupo del favipiravir eran asintomáticos, así como el aumento transitorio del ácido úrico, que generalmente se resolvía en el primer seguimiento. No se observó ningún evento adverso grave o serio ni ninguna muerte en el grupo del favipiravir.

Estudios clínicos con favipiravir utilizado en diferentes dosis

Entre los principales efectos indeseables observados en los estudios clínicos con el favipiravir utilizado en diferentes dosis se encuentran:

- Aumento del nivel de ácido úrico en la sangre (4,79%)
- Diarrea (4,79%)
- Disminución del recuento de neutrófilos (1,80%)
- Aumento de AST (SGOT) (1,80%)
- Aumento de ALT (SGPT) (1,60%)

A. Reacciones adversas*

Si se producen las siguientes reacciones adversas, deben adoptarse medidas apropiadas en función de los síntomas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	$\geq 1\%$	0,5 - < 1%	< 0,5%
<i>Hipersensibilidad</i>		Erupción	Eccema, prurito
<i>Hepático</i>	AST (GOT) aumentada, ALT (GPT) aumentada, γ -GTP aumentada		Aumento de ALP en la sangre, aumento de bilirrubina en la sangre
<i>Gastrointestinal</i>	Diarrea (4,79%)	Náuseas, vómitos, dolor abdominal	Molestias abdominales, úlcera duodenal, hematoquecia, gastritis
<i>Hematológico</i>	Disminución del recuento de neutrófilos, disminución de recuento de glóbulos blancos		El recuento de glóbulos blancos aumentó, el de reticulocitos disminuyó y el de monocitos aumentó
<i>Trastornos metabólicos</i>	El ácido úrico en sangre aumentó (4,79%), Triglicéridos en la sangre aumentaron	Glucosa presente en la orina	Potasio en la sangre disminuido
<i>Respiratorio</i>			Asma, dolor orofaríngeo dolor, rinitis, nasofaringitis
<i>Otros</i>			Aumento de la CK (CPK) en la sangre, presencia de sangre en la orina, pólipo en las amígdalas, pigmentación, disgeusia, moretones, visión borrosa, dolor ocular, vértigo, extrasístole supraventricular
*Las reacciones adversas se observaron en los estudios clínicos japoneses y en el estudio clínico global de fase III (estudios realizados con niveles de dosis inferiores a la dosis de aprobación).			

B. Reacciones adversas clínicamente significativas (medicamentos similares)

Se han notificado las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas con otros agentes contra el virus de la gripe. Los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente y, si se observa alguna anomalía, se debe interrumpir el tratamiento y adoptar las medidas adecuadas.

1. Choque, anafilaxia
2. Neumonía
3. Hepatitis fulminante, disfunción hepática, ictericia
4. Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome óculo-mucocutáneo (síndrome de Stevens-Johnson)
5. Insuficiencia renal aguda
6. Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de plaquetas
7. Síntomas neurológicos y psiquiátricos (alteración de la conciencia, delirios, alucinaciones, ilusiones, convulsiones, etc.)

Comportamiento anormal:

En los pacientes infectados por la gripe pueden producirse comportamientos anormales (como movimientos repentinos o deambulación) que pueden provocar caídas, etc., aunque actualmente no está clara la existencia de una relación causal entre estos síntomas y este medicamento.

8. Colitis hemorrágica

En un ensayo prospectivo, multicéntrico y comparativo con 240 sujetos, se detectaron 37 incidencias de efectos adversos (EA) asociados a los antivirales en el grupo del favipiravir

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(dosis utilizada: 1600 mg dos veces al día el primer día; 600 mg dos veces al día a partir del segundo día hasta un máximo de 10 días) y 28 incidencias en el grupo de control. Todas las incidencias de EA observadas fueron leves. El aumento del ácido úrico sérico (3 (2,50%) vs. 16 (13,79%), $P=0,0014$) fue más común en los pacientes del grupo de favipiravir. No se observaron diferencias estadísticas en la frecuencia de las pruebas de función hepática anormal (LFT), ni en las reacciones de síntomas psiquiátricos y del tracto digestivo (náuseas, reflujo ácido, flatulencia). La mayoría de estas reacciones adversas ya habían desaparecido cuando los pacientes fueron dados de alta. Los efectos adversos del favipiravir asociados a los antivirales fueron leves y manejables. Chang C y otros (2020).

Comparación de los efectos adversos asociados a los antivirales

Efectos adversos	Grupo del Favipiravir (N=116)		Grupo de control (N=120)		Valor P
	Frecuencia	Casos, n (%)	Frecuencia	Casos, n (%)	
Total	43	37 (31,90)	33	28 (23,33)	0,1410
LFT anormal	10	10 (8,62)	12	12 (10,00)	0,7156
Suero elevado de ácido úrico	16	16 (13,79)	3	3 (2,50)	0,0014
Reacciones sintomáticas psiquiátricas	5	5 (4,31)	1	1 (0,83)	0,1149*
Reacciones del tracto digestivo	16	16 (13,79)	17	14 (11,67)	0,6239

*La prueba exacta de Fisher se usó para comparar entre grupos.

En un estudio de favipiravir versus Lopinavir /ritonavir para el tratamiento de COVID-19, el número total de reacciones adversas en el brazo del favipiravir (dosis utilizada: 1600 mg dos veces al día el primer día; 600 mg dos veces al día a partir del segundo día hasta un máximo de 14 días) fue de cuatro (11,43%), resultado significativamente menor que las 25 reacciones adversas (55,56%) en el brazo de control ($P < 0,001$). Dos pacientes tuvieron diarrea, uno tuvo una lesión hepática, y uno tuvo una dieta pobre en el brazo de favipiravir. Mientras tanto, hubo cinco pacientes con diarrea, cinco con vómitos, seis con náuseas, cuatro con sarpullido, tres con lesión hepática y dos con opresión en el pecho y palpitations en el brazo de control. Cai Q y otros (2020).

Estadísticas de reacciones adversas después de la medicación [Favipiravir vs Lopinavir / ritonavir]

Característica	Tratamiento		Valor P
	Favipiravir (N=35)	Lopinavir / ritonavir (N=45)	
Número total de reacciones adversas	4 (11,43%)	25 (55,56%)	<0,001
Diarrea	2 (5,71%)	5 (11,11%)	0,46
Vómito	0 (0%)	5 (11,11%)	0,06
Náuseas	0 (0%)	6 (13,33%)	0,03
Erupción	0 (0%)	4 (8,89%)	0,13
Lesión hepática y rena	1 (2,86%)	3 (6,67%)	0,63
Otros	1 (2,86%)	2 (4,44%)	1,00

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento, pues permite un seguimiento continuo de su balance riesgo/beneficio.

Interacciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El favipiravir no es metabolizado por el citocromo P-450 (CYP), sino que es metabolizado principalmente por la oxidasa alhédica (OA) y parcialmente por la xantina oxidasa (XO). El medicamento inhibe la OA y el CYP2C8, pero no induce el CYP. Deben tomarse precauciones para la administración conjunta.

Cuadro 1: El favipiravir debe administrarse con cuidado cuando se combina con los siguientes medicamentos

Medicamento	Signos, síntomas y tratamiento	Mecanismo y factores de riesgo
Pirazinamida	El nivel de ácido úrico en la sangre aumenta. Cuando se administró pirazinamida 1,5 g y favipiravir 1200 mg /400 mg BID una vez al día, el nivel de ácido úrico en la sangre fue de 11,6 mg/dL cuando se administró pirazinamida sola, y de 13,9 mg/dL en combinación con el favipiravir.	La reabsorción del ácido úrico en el túbulo renal se potencia adicionalmente.
Repaglinida	El nivel de repaglinida en la sangre puede aumentar y pueden producirse reacciones adversas a la repaglinida.	La inhibición de CYP2C8 aumenta el nivel de repaglinida en la sangre.
Teofilina	El nivel de favipiravir en la sangre puede aumentar y pueden producirse reacciones adversas al favipiravir.	La interacción con la XO puede aumentar el nivel de favipiravir en la sangre.
Famciclovir, Sulindac	La eficacia de estos medicamentos puede reducirse.	La inhibición de la OA por el favipiravir puede disminuir el nivel en la sangre de las formas activas de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de favipiravir para adultos es de 1800 mg por vía oral dos veces al día el primer día, y luego 800 mg por vía oral dos veces al día por hasta máximo 14 días.

Nota: Usar sólo si lo indica un médico.

Uso en ancianos

Dado que los ancianos suelen tener funciones fisiológicas reducidas, el favipiravir se les debe administrar con cuidado y vigilando sus condiciones generales.

Uso pediátrico

No se ha administrado Favipiravir a los niños.

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. 2021000079 emitido mediante Acta No. 23 de 2020 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto allegado mediante radicado No. 20201178461
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201178461

CONCEPTO: Revisada la documentación y argumentación allegadas por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 23 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- Como el mismo interesado argumenta, el estudio principal GPL/CT/2020/002/III, se trató de un estudio exploratorio cuyos resultados califica como prometedores. En la publicación de dicho estudio (Udwadia (2021)), se informa que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el desenlace primario, lo que no permite establecer la eficacia del medicamento y sugiere la necesidad de estudios adicionales.
- El interesado argumenta que la información de series de casos o estudios sin grupo control son suficientes dada la excepcionalidad de la pandemia y que por razones éticas no se pueden hacer estudios controlados, doble ciego, argumento que no es soportado por la multitud de ensayos clínicos actualmente en curso.
- El posible efecto sugerido de disminuir en dos días los síntomas o aclaramiento viral en pacientes con cuadros leves a moderados es de relevancia clínica discutible. El interesado argumenta que debido a que la indicación es para cuadros leves a moderados, esto sería suficiente, sobre el supuesto que los pacientes con cuadros leves a moderados no se complican, lo cual es contrario a lo que nos muestra el curso de la enfermedad en algunos casos. La Sala considera inapropiado recomendar un medicamento sin confirmación plena de su utilidad para cuadros leves a moderados, en donde los tamaños muestrales para los estudios clínicos deben tener un gran poder estadístico, dado que, implicaría un uso masivo del mismo, cuando la mayoría de pacientes cursará sin mayor complicación con un manejo sintomático. Dado que el principal problema de la COVID-19 es la evolución de algunos pacientes hacia complicaciones que requieran hospitalización y soporte respiratorio de variada intensidad, los estudios deben utilizar como variables de desenlace el riesgo de complicaciones y muerte o disminución de la transmisión de la enfermedad, entre otros.

Por lo anterior y dado que el interesado no allegó información clínica de soporte robusta, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de favipiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 de leve a moderado.

Así mismo, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 23 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1 que señala que favipiravir es un medicamento que se encuentra todavía en investigación y su uso en Colombia se debe limitar a ello y a la luz de la Resolución 730 de mayo de 2020, es posible el uso compasivo en el marco de investigaciones para pacientes que no sean elegibles para participar en los ensayos clínicos.

3.1.1.4. VERQUVO® VERICIGUAT 2.5MG TABLETAS

Expediente : 20198632
Radicado : 20211041276
Fecha : 05/03/2021
Interesado : Bayer AG

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta contiene 2.5mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardiaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardiaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardiaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100), inusual (≥1/10,000 a <1/1,000) y muy inusual (<1/10,000).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardiaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos 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 CCDS VERSION 01.1 allegado mediante radicado No. 20211041276
- Información para prescribir versión CCDS VERSION 01.1 allegada mediante radicado No. 20211041276

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada para la indicación de Vericiguat para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

La información clínica pivotal presentada, estudio VICTORIA, que, a pesar de haber incluido un número importante de pacientes (5.050), evidencia un efecto modesto en una variable compuesta comparada contra placebo (33,6% vs. 37,8%, p = 0,02), cuyos componentes, muerte por causa cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, analizados individualmente no alcanzan significancia estadística.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El posible efecto encontrado es inferior al clínicamente relevante proyectado al inicio del estudio por los investigadores (20%), sin que se haya confirmado dicha consideración.

Adicionalmente, los datos sugieren que un posible beneficio es improbable en pacientes con fracción de eyección entre 40% y 45%.

Por las razones anteriores, el interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer un balance riesgo-beneficio favorable de Vericiguat en la indicación solicitada, con un tiempo de seguimiento mayor al informado, por tratarse de una condición crónica.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala no la recomienda, dado que encuentra que hay similitud con Riociguat y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

3.1.1.5. VERQUVO® VERICIGUAT 5 MG TABLETAS

Expediente : 20198998
Radicado : 20211046026
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Bayer AG

Composición:
Cada tableta contiene 5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardíaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardiaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardiaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardiaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100), inusual (≥1/10,000 a <1/1,000) y muy inusual (<1/10,000).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos 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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS VERSION 01.1 allegado mediante radicado No. 20211046026
- Información para prescribir versión CCDS VERSION 01.1 allegada mediante radicado No. 20211046026

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada para la indicación de Vericiguat para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

La información clínica pivotal presentada, estudio VICTORIA, que, a pesar de haber incluido un número importante de pacientes (5.050), evidencia un efecto modesto en una variable compuesta comparada contra placebo (33,6% vs. 37,8%, $p = 0,02$), cuyos componentes, muerte por causa cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca, analizados individualmente no alcanzan significancia estadística.

El posible efecto encontrado es inferior al clínicamente relevante proyectado al inicio del estudio por los investigadores (20%), sin que se haya confirmado dicha consideración.

Adicionalmente, los datos sugieren que un posible beneficio es improbable en pacientes con fracción de eyección entre 40% y 45%.

Por las razones anteriores, el interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer un balance riesgo-beneficio favorable de Vericiguat en la indicación solicitada, con un tiempo de seguimiento mayor al informado, por tratarse de una condición crónica.

En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala no la recomienda, dado que encuentra que hay similitud con Riociguat y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

3.1.1.6. VERQUVO® VERICIGUAT 10 MG TABLETAS

Expediente : 20199360
Radicado : 20211051210
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Bayer AG

Composición:
Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Clase de órganos y sistemas		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardiaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos 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 CCDS VERSION 01.1 allegado mediante radicado No. 20211051210
- Información para prescribir versión CCDS VERSION 01.1 allegada mediante radicado No. 20211051210

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada para la indicación de Vericiguat para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% en combinación con otros tratamientos para la IC, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

La información clínica pivotal presentada, estudio VICTORIA, que, a pesar de haber incluido un número importante de pacientes (5.050), evidencia un efecto modesto en una variable compuesta comparada contra placebo (33,6% vs. 37,8%, $p = 0,02$), cuyos componentes, muerte por causa cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca, analizados individualmente no alcanzan significancia estadística.

El posible efecto encontrado es inferior al clínicamente relevante proyectado al inicio del estudio por los investigadores (20%), sin que se haya confirmado dicha consideración.

Adicionalmente, los datos sugieren que un posible beneficio es improbable en pacientes con fracción de eyección entre 40% y 45%.

Por las razones anteriores, el interesado debe allegar información clínica adicional que permita establecer un balance riesgo-beneficio favorable de Vericiguat en la indicación solicitada, con un tiempo de seguimiento mayor al informado, por tratarse de una condición crónica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto a la declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala no la recomienda, dado que encuentra que hay similitud con Riociguat y con base en el Decreto 2085, artículo 4, literal b, la protección no aplicaría.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PAMERA JERINGA PRELLENADA 40MG/0,8ML

Expediente : 20178300
Radicado : 20201058796
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S

Composición:
Cada 0.8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a intensa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos.

Artritis idiopática juvenil

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa de moderada a intensa en pacientes de 2 años de edad o mayores. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato.

Artritis psoriásica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Adalimumab puede utilizarse solo o combinado con otros DMARD no biológicos.

Espondilitis anquilosante

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas en pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en estos pacientes si también han dejado de responder al infliximab o son intolerantes a dicho fármaco.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab está indicado para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con enfermedad de Crohn activa de moderada a intensa que han tenido una respuesta inadecuada a corticosteroides o a inmunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato.

Colitis ulcerosa

Adalimumab está indicado para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa, de moderada a intensa, que han tenido una respuesta inadecuada a los inmunosupresores como corticosteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP). No se ha establecido la efectividad de Adalimumab en pacientes que han dejado de responder a los bloqueadores del TNF o que no los toleran.

Psoriasis en placas

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas crónica de moderada a intensa que sean candidatos para recibir terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas sean menos apropiadas desde el punto de vista médico. Adalimumab debe administrarse únicamente a pacientes que vayan a ser vigilados atentamente y que tengan visitas de seguimiento periódicas con un médico.

Hidradenitis supurativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la Hidradenitis supurativa de moderada a intensa en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Uveítis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de la uveítis intermedia, la uveítis posterior y la panuveítis no infecciosas en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.

Contraindicaciones:

No debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Adalimumab o a cualquiera de sus excipientes. Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF, también se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab.

Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones. El tratamiento con

Acta No. 10 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones: activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Adalimumab antes de comenzar la terapia.

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Los pacientes tratados con Adalimumab corren un mayor riesgo de presentar infecciones graves que afecten diversos lugares, sistemas, aparatos y órganos y que podrían dar lugar a la hospitalización o a la muerte. Se ha informado de infecciones oportunistas causadas por bacterias, micobacterias, hongos invasivos, virus, parásitos u otros patógenos oportunistas, como aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, legionelosis, listeriosis, neumocistosis y tuberculosis en pacientes tratados con bloqueadores del TNF. A menudo los pacientes han presentado una patología diseminada en vez de localizada.

El uso concomitante de un bloqueador del TNF y abatacept o anakinra estuvo asociado a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes con artritis reumatoide (AR); por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adalimumab y estos productos biológicos en el tratamiento de pacientes con AR.

No debe iniciarse el tratamiento con Adalimumab en pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Los pacientes mayores de 65 años de edad, los que tienen comorbilidades y/o los que toman inmunosupresores concomitantes (tales como corticosteroides o metotrexato) pueden correr un mayor riesgo de contraer infecciones. Considere los riesgos y los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente;
- que hayan estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de una infección oportunista;
- que hayan vivido o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémicas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis; o
- con enfermedades subyacentes que los puedan predisponer a infecciones.

Tuberculosis

Se han comunicado casos de reactivación de la tuberculosis y de nuevas infecciones por tuberculosis en pacientes que reciben Adalimumab, incluidos los pacientes que han recibido tratamiento previo para la tuberculosis activa o latente. Los informes incluyeron casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Evalúe a los pacientes para detectar factores de riesgo de la tuberculosis y para detectar una infección latente antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y periódicamente durante el mismo.

Se ha demostrado que el tratamiento de la infección por tuberculosis latente antes de la terapia con agentes bloqueadores del TNF reduce el riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la terapia. Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, evalúe si se necesita un tratamiento para la tuberculosis latente; y considere una induración ≥ 5 mm como resultado positivo de la prueba de sensibilidad a la tuberculina, aun cuando el paciente haya recibido previamente la vacuna con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa para quienes no se pueda confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes con resultado negativo en la prueba de tuberculosis latente pero que presenten factores de riesgo para una infección por tuberculosis. A pesar del tratamiento profiláctico para la tuberculosis, se han presentado casos de reactivación de la tuberculosis en pacientes tratados con Adalimumab. Se recomienda la consulta con un médico especialista en el tratamiento de la tuberculosis para ayudar a decidir si es apropiado iniciar una terapia antituberculosa para un paciente en particular.

Considere seriamente la posibilidad de tuberculosis en el diagnóstico diferencial de pacientes que presenten una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, especialmente en pacientes que hayan viajado anterior o recientemente a países con una alta prevalencia de tuberculosis o que hayan estado en contacto cercano con una persona que tenía tuberculosis activa.

Vigilancia

Vigile atentamente a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Adalimumab, incluido el desarrollo de tuberculosis en pacientes cuyo resultado en la prueba para detectar infección por tuberculosis latente haya sido negativo antes de iniciar la terapia. Las pruebas para detectar la infección por tuberculosis latente también pueden dar falsos negativos durante el tratamiento con Adalimumab.

Suspenda la administración de Adalimumab si el paciente contrae una infección grave o septicemia. En el caso de que un paciente contraiga una nueva infección durante el tratamiento con Adalimumab, vigílelo atentamente, realice de inmediato un estudio diagnóstico completo apropiado para un paciente inmunodeprimido e inicie la terapia antimicrobiana apropiada.

Infecciones micóticas invasivas

Si los pacientes presentan una enfermedad sistémica grave y viven en o viajan a regiones donde las micosis son endémicas, considere una infección micótica invasiva en el diagnóstico diferencial. Las pruebas de antígenos y anticuerpos para histoplasmosis pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Considere un tratamiento empírico antimicótico adecuado, teniendo en cuenta el riesgo de infecciones micóticas graves y los riesgos del tratamiento antimicótico, mientras se realiza un estudio diagnóstico.

Para ayudar en el tratamiento de dichos pacientes, considere realizar una consulta a un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones micóticas invasivas.

Neoplasias malignas

Considere los riesgos y beneficios de un tratamiento con bloqueadores del TNF que incluya Adalimumab antes de iniciar la terapia en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea cáncer de piel no melanoma (NMSC) tratado con éxito o al considerar la continuación del bloqueador del TNF en pacientes que presentan una neoplasia maligna.

Neoplasias malignas en adultos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de algunos bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, se observaron más casos de neoplasias malignas en pacientes adultos tratados con bloqueadores del TNF que en pacientes adultos tratados con el control.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP), espondilitis anquilosante (EA), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), psoriasis en placas (PP), Hidradenitis supurativa (HS) y uveítis (UV), se observaron otras neoplasias malignas, además del cáncer de piel de tipo no melanoma (de células basales y de células escamosas), en un índice (intervalo de confianza del 95%) de 0.7 (0.48, 1.03) cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab, frente a un índice de 0.7 (0.41, 1.17) cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control (mediana de duración del tratamiento de 4 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y 4 meses para los pacientes tratados con control). En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados de Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, las neoplasias malignas que se observaron con mayor frecuencia, además de los linfomas y del NMSC, fueron el cáncer de mama, colon, próstata, pulmón y el melanoma. Estas neoplasias malignas en pacientes tratados con Adalimumab en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada para edad, género y raza). En ensayos controlados de otros bloqueadores del TNF en pacientes adultos con mayor riesgo de padecer neoplasias malignas (es decir, en pacientes con EPOC con antecedentes significativos como fumadores y pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida), hubo una mayor proporción de neoplasias malignas en el grupo de los pacientes tratados con el bloqueador del TNF en comparación con el grupo de control.

Cáncer de piel no melanoma

Durante las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice (intervalo de confianza del 95%) del NMSC fue de 0.8 (0.52, 1.09) cada 100 años-paciente entre pacientes tratados con Adalimumab y de 0.2 (0.10, 0.59) cada 100 años-paciente entre los pacientes tratados con el control. Examine a todos los pacientes y, en particular, a los pacientes con antecedentes de terapia inmunosupresora prolongada o pacientes con psoriasis que tengan antecedentes de tratamiento con PUVA, para detectar la presencia de NMSC antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

Linfoma y leucemia

En las partes controladas de los ensayos clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF en adultos, se observaron más casos de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF que en los pacientes tratados con el control. En las partes controladas de 39 ensayos clínicos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, se presentaron 2 linfomas entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a 1 entre 4848 pacientes tratados con el control.

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV con una mediana de duración de aproximadamente 0.7 años, incluidos 24,605 pacientes y más de 40,215 años-paciente tratados con Adalimumab, el índice de linfomas observado fue de aproximadamente 0.11 cada 100 años-paciente. Esto es aproximadamente 3 veces mayor de lo esperado en la población en general de los Estados Unidos, de acuerdo con la base de datos de SEER (ajustada por edad, género y raza). Los índices de linfoma en los ensayos clínicos con Adalimumab no pueden compararse con los índices de linfoma en los ensayos clínicos de otros bloqueadores del TNF y quizá no predigan los índices observados en una población de pacientes más numerosa. Los pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas, en especial aquellos que presentan una enfermedad muy activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden correr mayores riesgos (hasta varias veces

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores) de padecer de linfoma que la población general, incluso en ausencia de los bloqueadores del TNF. Después de la comercialización se han comunicado casos de leucemia aguda y crónica asociados al uso de bloqueadores del TNF en la AR y otras indicaciones.

Incluso en ausencia de una terapia con un bloqueador del TNF, los pacientes con AR pueden correr un mayor riesgo de padecer de leucemia (aproximadamente 2 veces mayor) que la población general.

Neoplasias malignas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes

Se han comunicado casos de neoplasias malignas, algunos mortales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes que recibieron tratamiento con bloqueadores del TNF (inicio de la terapia 5 18 años de edad), entre los cuales se cuenta Adalimumab.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, entre ellos linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. Los otros casos representaban una serie de neoplasias malignas diferentes e incluyeron neoplasias malignas poco frecuentes generalmente asociadas a inmunodepresión y neoplasias malignas que habitualmente no se observan en niños y adolescentes. Las neoplasias malignas se presentaron después de una mediana de 30 meses de tratamiento (intervalo: 1 a 84 meses). La mayoría de los pacientes recibían inmunosupresores concomitantes. Se informó sobre estos casos después de la comercialización, y provienen de diversas fuentes, entre ellas, registros e informes espontáneos posteriores a la comercialización.

Después de la comercialización se han comunicado casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T (HSTCL), un tipo raro de linfoma de linfocitos T, en pacientes tratados con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab. Estos casos han presentado un desarrollo muy agresivo de la enfermedad y han sido mortales. La mayoría de los casos informados sobre bloqueadores del TNF se presentaron en pacientes que estaban siendo tratados por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se produjo en varones adolescentes y adultos jóvenes.

Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con los inmunosupresores azatioprina o 6-mercaptopurina (6-MP) junto con un bloqueador del TNF antes o en el momento del diagnóstico. Se desconoce si la presencia del HSTCL está relacionada con el uso de un bloqueador del TNF o un bloqueador del TNF combinado con estos otros inmunosupresores. Se debe considerar cuidadosamente el posible riesgo con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab.

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de anafilaxia y edema angioneurótico tras la administración de Adalimumab. Si se presenta una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciar una terapia adecuada. En los ensayos clínicos con Adalimumab en adultos se han observado reacciones alérgicas (p. ej., erupción alérgica, reacción anafilactoide, reacción medicamentosa fija, reacción medicamentosa no especificada y urticaria).

Reactivación del virus de la hepatitis B

El uso de bloqueadores del TNF, entre ellos Adalimumab, puede aumentar el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que sean portadores crónicos de este virus. En algunas ocasiones, la reactivación del VHB que se presenta junto con la terapia con bloqueadores del TNF ha tenido consecuencias mortales. La mayoría de estos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos se presentaron en pacientes que recibían otros medicamentos concomitantes inhibidores del sistema inmunitario, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF, evalúe a los pacientes con riesgo de contraer una infección por el VHB para detectar indicios previos de infección por VHB. Se debe tener cuidado al recetar bloqueadores del TNF a pacientes identificados como portadores del VHB. No se dispone de información adecuada sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento en pacientes portadores del VHB que reciben terapia antivírica junto con terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Vigile cuidadosamente a los pacientes portadores del VHB que requieran tratamiento con bloqueadores del TNF para detectar signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante todo el tratamiento y durante varios meses después de terminarlo. En pacientes que presentan reactivación del VHB, suspenda la administración de Adalimumab e inicie una terapia antivírica eficaz con tratamiento complementario adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores del TNF después de que la reactivación del VHB se haya controlado. Por lo tanto, tenga cuidado cuando considere la reanudación de la terapia con Adalimumab en esta situación y vigile atentamente a los pacientes.

Reacciones neurológicas

El uso de agentes bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab, se ha relacionado con casos poco frecuentes de aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o indicio radiográfico de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluidas la esclerosis múltiple (EM) y la neuritis óptica, y de enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Se debe tener cuidado al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de aparición reciente; si se desarrolla cualquiera de estos trastornos, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab. Existe una asociación conocida entre la uveítis intermedia y los trastornos desmielinizantes centrales.

Reacciones hematológicas

Con el uso de bloqueadores del TNF se ha comunicado en raras ocasiones presencia de pancitopenia incluida anemia aplásica. Con la administración de Adalimumab se han notificado con poca frecuencia reacciones adversas del sistema hematológico, entre ellas, la citopenia clínicamente significativa (p. ej., trombocitopenia y leucopenia). No queda clara la relación causal entre Adalimumab y los síntomas descritos en estos informes.

Recomiende a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que sugieran discrasias sanguíneas o infección (p. ej., fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben Adalimumab. Considere la suspensión de la terapia con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Uso con anakinra

El uso simultáneo de anakinra (un antagonista de la interleucina-1) y de otro bloqueador del TNF se ha asociado a una mayor proporción de infecciones graves y neutropenia, sin beneficios adicionales en comparación con el uso del bloqueador del TNF solo en pacientes con AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Adalimumab y anakinra.

Insuficiencia cardíaca

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de agudización de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aparición de ICC con el uso de bloqueadores del TNF.

También se han observado casos de agudización de la ICC con Adalimumab. No se ha estudiado formalmente el uso de Adalimumab en pacientes con ICC; sin embargo, en los ensayos clínicos de otro bloqueador del TNF se observó un porcentaje más alto de reacciones adversas graves relacionadas con la ICC. Se debe tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca y se los debe vigilar atentamente.

Autoinmunidad

El tratamiento con Adalimumab puede originar la formación de autoanticuerpos y, en raras ocasiones, el desarrollo de un síndrome similar al lupus. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síntomas que sugieran un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab.

Inmunizaciones

En un ensayo clínico controlado con placebo de pacientes con AR, no se detectó ninguna diferencia en la respuesta al anticuerpo antineumocócico entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab cuando la vacuna antineumocócica polisacárido y la vacuna antigripal se administraron en forma concomitante con Adalimumab. Se observaron proporciones similares de pacientes que presentaron niveles de protección de anticuerpos contra la gripe entre el grupo que recibía tratamiento con placebo y el que recibía tratamiento con Adalimumab; sin embargo, los títulos en conjunto para los antígenos contra la gripe fueron moderadamente inferiores en pacientes que recibieron Adalimumab.

Se desconoce su importancia clínica. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas. No existe información disponible sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en pacientes que reciben Adalimumab.

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos tengan todas las vacunas al día de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. Se pueden administrar vacunas concurrentes a pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab, a excepción de vacunas atenuadas.

Se desconoce la seguridad de administrar vacunas con virus vivos o vivos atenuados a bebés que se expusieron a Adalimumab in útero. Antes de vacunar (con virus vivos o vivos atenuados) a bebés expuestos, se deben considerar los riesgos y beneficios.

Uso con abatacept

En ensayos controlados, la administración concurrente de los bloqueadores del TNF y abatacept estuvo asociada a una mayor proporción de infecciones graves en comparación con el uso de un bloqueador del TNF solo; la terapia combinada, comparada con el uso de un bloqueador del TNF solo, no ha demostrado un mayor beneficio clínico en el tratamiento de la AR. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de abatacept con bloqueadores del TNF, incluido Adalimumab.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves que se describen en otras partes del prospecto comprenden:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones graves
- Neoplasias malignas

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, los índices de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Las reacciones adversas más comunes con Adalimumab fueron las reacciones en el lugar de inyección. En los ensayos controlados con placebo, el 20% de los pacientes tratados con Adalimumab presentó reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 14% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección se describieron como leves y generalmente no hubo necesidad de suspender el fármaco.

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego controlada con placebo de los estudios en pacientes con AR (es decir, Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV) fue del 7% para pacientes que recibían Adalimumab y del 4% para los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas más comunes por las cuales se suspendió el tratamiento con Adalimumab en estos estudios con AR fueron reacción de exacerbación clínica (0.7%), erupción (0.3%) y neumonía (0.3%).

Infecciones

En las partes controladas de los 39 ensayos globales con Adalimumab en pacientes adultos con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV, el índice de infecciones graves fue de 4.3 cada 100 años-paciente entre 7973 pacientes tratados con Adalimumab frente a un índice de 2.9 cada 100 años-paciente entre 4848 pacientes tratados con el control. Las infecciones graves observadas incluyeron neumonía, artritis séptica, infecciones posquirúrgicas y protésicas, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis.

Tuberculosis e infecciones oportunistas

En 52 ensayos clínicos globales controlados y no controlados en pacientes con AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV que incluyeron 24,605 pacientes tratados con Adalimumab el índice de tuberculosis activa comunicada fue de 0.20 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.09 cada 100 años-paciente. En un subgrupo de 10,113 pacientes estadounidenses y canadienses tratados con ADALIMUMAB, el índice de TB activa comunicada fue de 0.05 cada 100 años-paciente y el índice de conversión a PPD positivo fue de 0.07 cada 100 años-paciente. Estos ensayos incluyeron informes de TB miliar, linfática, peritoneal y pulmonar. La mayoría de los casos de TB se presentaron dentro de los primeros ocho meses después de iniciar el tratamiento y pueden reflejar el recrudecimiento de una enfermedad latente. En estos ensayos clínicos globales, también se ha informado de casos de infecciones oportunistas graves con un índice general de 0.05 cada 100 años-paciente. Algunos casos de infecciones oportunistas graves y de TB han sido mortales.

Autoanticuerpos

En los ensayos controlados de artritis reumatoide, el 12% de los pacientes tratados con ADALIMUMAB y el 7% de los pacientes tratados con placebo que no tenían anticuerpos antinucleares (ANA) al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos en la semana 24.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dos pacientes de los 3,046 tratados con ADALIMUMAB presentaron signos clínicos indicativos de aparición de síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la suspensión del tratamiento. Ningún paciente presentó síntomas del sistema nervioso central ni de nefritis lúpica. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo con Adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Se ha informado de reacciones hepáticas graves que incluyen insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben bloqueadores del TNF. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (40 mg SC cada dos semanas) en pacientes con AR, AP y EA con una duración del período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 3.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.5% de los pacientes tratados con el control. Debido a que muchos pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que provocan elevaciones de las enzimas hepáticas (p. ej., AINE, MTX), la relación entre Adalimumab y las elevaciones de las enzimas hepáticas no está clara. En un ensayo controlado de fase 3 de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad, se produjeron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 4.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 1.5% de los tratados con el control (ALT más comúnmente que AST); las elevaciones observadas en los análisis de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes entre los tratados con la combinación de Adalimumab y MTX que en los tratados con Adalimumab solo. En general, estos aumentos no hicieron necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab. No se observó ninguna elevación de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el estudio abierto de Adalimumab en pacientes con AIJ poliarticular de 2 a menos de 4 años de edad.

En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg o de 80 mg y 40 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con EC con una duración del período de control de 4 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.9% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 0.9% de los pacientes tratados con el control. En el ensayo de fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, en el que se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de mantenimiento basadas en el peso corporal tras un tratamiento de inducción basado en el peso corporal durante 52 semanas de tratamiento como máximo, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 recibían inmunosupresores concomitantes al inicio; ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a anomalías en los resultados de los análisis de ALT. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg y 80 mg los días 1 y 15, respectivamente, seguidas de 40 mg cada dos semanas) en pacientes con CU con una duración del período de control de 1 a 52 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.5% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.0% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg y después 40 mg cada dos semanas) en pacientes con PP con una duración del período de control de 12 a 24 semanas, hubo elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 1.8% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 1.8% de los pacientes tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (en dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidos de 40 mg cada semana a partir de la semana 4), en sujetos con HS con una duración del período de control de 12 a 16 semanas, se observaron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 0.3% de los sujetos tratados con Adalimumab y el 0.6% de los tratados con el control. En ensayos controlados de Adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y, a partir de la semana 1, 40 mg cada dos semanas) en pacientes adultos con uveítis, con exposiciones de 165.4 y 119.8 años-paciente a Adalimumab y al control, respectivamente, se observaron elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2.4% de los pacientes tratados con Adalimumab y en el 2.4% de los que recibieron el control.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenicidad

Durante el período de 6 a 12 meses, se realizaron análisis en distintos momentos a los pacientes de los Estudios RA-I, RA-II y RA-III para detectar anticuerpos contra el Adalimumab. Aproximadamente el 5% (58 de 1,062) de los pacientes adultos con AR que recibían Adalimumab presentó anticuerpos de título bajo contra el Adalimumab, que eran neutralizantes in vitro, por lo menos una vez durante el tratamiento. Los pacientes tratados con metotrexato (MTX) concomitante tuvieron un menor índice de formación de anticuerpos que los pacientes tratados con Adalimumab en monoterapia (1% frente al 12%). No se observó una correlación evidente entre la formación de anticuerpos y las reacciones adversas. Con la monoterapia, los pacientes que reciben una dosis cada dos semanas pueden presentar anticuerpos con mayor frecuencia que aquellos que la reciben semanalmente. En los pacientes que recibían la dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas en monoterapia, la respuesta ACR 20 fue menor entre los pacientes que presentaban anticuerpos que en aquellos que no los presentaban. Se desconoce la inmunogenicidad de Adalimumab a largo plazo.

En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 16% de los tratados con Adalimumab. En pacientes que recibían MTX concomitante, la incidencia fue del 6% comparado con el 26% en el grupo que recibía monoterapia con Adalimumab. En pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg, se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 7% (1 de 15) de los tratados con Adalimumab, y dicho paciente recibía MTX concomitante.

En pacientes con EA, el índice de formación de anticuerpos contra el Adalimumab en pacientes tratados con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR.

En pacientes con AP, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían monoterapia con Adalimumab fue similar al de los pacientes con AR. Sin embargo, en pacientes que recibían MTX concomitante, el índice fue del 7% en comparación con el 1% en pacientes con AR.

En pacientes adultos con EC, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%.

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que recibían Adalimumab, el índice de formación de anticuerpos fue del 3%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 32% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 10%.

En pacientes con CU activa de moderada a intensa, el índice de formación de anticuerpos en pacientes que recibían Adalimumab fue del 5%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 25% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%.

En pacientes con PP, el índice de formación de anticuerpos en la monoterapia con Adalimumab fue del 8%. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes con niveles de Adalimumab sérico < 2 mcg/ml (aproximadamente el 40% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 20.7%. En los pacientes con PP en monoterapia con Adalimumab y que posteriormente abandonaron el tratamiento, el índice de anticuerpos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contra el Adalimumab después de la repetición del tratamiento fue similar al índice observado antes de la retirada.

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos antiAdalimumab en ensayos clínicos de sujetos afectados por HS de moderada a intensa, mediante dos análisis: un análisis original capaz de detectar anticuerpos en presencia de concentraciones séricas de Adalimumab que habían disminuido a < 2 mcg/ml, y un nuevo análisis capaz de detectar títulos de anticuerpos antiAdalimumab en todos los sujetos (con independencia de la concentración de Adalimumab). Con el ensayo original, el índice de formación de anticuerpos antiAdalimumab en sujetos tratados con Adalimumab fue del 6.5%. Entre los sujetos que suspendieron el tratamiento con Adalimumab por hasta 24 semanas y en los que los niveles séricos de Adalimumab disminuyeron posteriormente a menos de 2 mcg/ml (aproximadamente el 22% del total de sujetos estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 28%. Con el nuevo ensayo de títulos, se detectaron títulos de anticuerpos antiAdalimumab en el 61% de los sujetos con HS tratados con Adalimumab. La presencia de anticuerpos antiAdalimumab estuvo asociada a reducciones de las concentraciones séricas de Adalimumab. En general, el grado de reducción de las concentraciones séricas de Adalimumab es mayor conforme aumentan los títulos de anticuerpos antiAdalimumab.

No se observó una asociación evidente entre la formación de anticuerpos y la seguridad.

En pacientes adultos con uveítis no infecciosa se identificaron anticuerpos contra el Adalimumab en el 4.8% (12/249) de los tratados con Adalimumab. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, los anticuerpos contra el Adalimumab se pudieron detectar solo cuando los niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml. Entre los pacientes cuyos niveles de Adalimumab sérico fueron < 2 mcg/ml (aproximadamente el 23% del total de pacientes estudiados), el índice de inmunogenicidad fue del 21.1%. Mediante un análisis capaz de determinar el título de anticuerpos antiAdalimumab en todos los pacientes, se determinaron los títulos en el 39.8% (99/249) de los pacientes adultos con uveítis no infecciosa tratados con Adalimumab. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y los resultados de seguridad o eficacia.

Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados en los análisis fueron considerados positivos para los anticuerpos contra el Adalimumab o títulos, y dependen mayormente del ensayo. La incidencia observada de la positividad al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo depende mayormente de varios factores, entre ellos, la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra el Adalimumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede brindar información equívoca.

Otras reacciones adversas

Estudios clínicos sobre artritis reumatoide

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a Adalimumab en 2,468 pacientes, que incluye 2,073 expuestos durante 6 meses, 1,497 expuestos durante un período superior a un año y 1,380 en estudios adecuados y bien controlados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III y RA-IV).

Adalimumab se estudió principalmente en ensayos controlados con placebo y en estudios de seguimiento a largo plazo durante un período de hasta 36 meses. La media de edad de la población era de 54 años, el 77% eran mujeres, el 91% eran blancos y presentaban artritis reumatoide activa de moderada a intensa. La mayoría de los pacientes recibieron 40 mg de Adalimumab cada dos semanas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 1 sintetiza las reacciones comunicadas con un porcentaje de por lo menos el 5% en pacientes tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas en comparación con el placebo y con una incidencia mayor que el placebo. En el Estudio RA-III, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas durante la extensión abierta del segundo año fueron similares a aquellos observados en la parte doble ciego de un año.

Tabla I. Reacciones adversas informadas por $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Adalimumab durante el período controlado con placebo de los estudios de AR agrupados (Estudios RA-I, RA-II, RA-III11 y RA-IV)

	Adalimumab 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas	Placebo
	(N = 705)	(N = 690)
Reacción adversa (término preferido)		
Respiratorias		
Infección de las vías respiratorias superiores	17%	13%
Sinusitis	11%	9%
Síndrome gripal	7%	6%
Gastrointestinales		
Náuseas	9%	8%
Dolor abdominal	7%	4%
Análisis de laboratorio*		
Análisis de laboratorio anormal	8%	7%
Hipercolesterolemia	6%	4%
Hiperlipidemia	7%	5%
Hematuria	5%	4%
Incremento de la fosfatasa alcalina	5%	3%
Otras		
Dolor de cabeza	12%	8%
Erupción	12%	6%
Lesión accidental	10%	8%
Reacción en el lugar de inyección**	8%	1%
Dolor de espalda	6%	4%
Infección de las vías urinarias	8%	5%
Hipertensión	5%	3%
* Las anomalías en los análisis de laboratorio se comunicaron como reacciones adversas en ensayos europeos.		
** No incluye eritema, picazón, hemorragia, dolor ni hinchazón en el lugar de inyección.		

Reacciones adversas menos comunes en estudios clínicos sobre la artritis reumatoide

Otras reacciones adversas graves poco frecuentes que no aparecen en las secciones sobre Advertencias y precauciones o Reacciones adversas y que ocurrieron con una incidencia de menos del 5% en los pacientes tratados con Adalimumab en los estudios sobre AR fueron:

Cuerpo completo: Dolor en las extremidades, dolor pélvico, cirugía, dolor torácico.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparato cardiovascular: Arritmias, fibrilación auricular, dolor torácico, coronariopatía, paro cardíaco, encefalopatía hipertensiva, infarto de miocardio, palpitaciones, derrame pericárdico, pericarditis, síncope, taquicardia.

Aparato digestivo: Colecistitis, colelitiasis, esofagitis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, necrosis hepática, vómitos.

Sistema endocrino: Trastorno paratiroideo.

Sistema hemático y linfático: Agranulocitosis, policitemia.

Trastornos metabólicos y de la nutrición: Deshidratación, cicatrización anormal, cetosis, paraproteinemia, edema periférico.

Aparato locomotor: Artritis, trastorno óseo, fractura ósea (no espontánea), necrosis ósea, trastorno de las articulaciones, calambres musculares, miastenia, artritis piógena, sinovitis, trastornos de los tendones.

Neoplasia: Adenoma.

Sistema nervioso: Confusión, parestesias, hematoma subdural, temblores.

Aparato respiratorio: Asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar, derrame pleural.

Sentidos especiales: Cataratas.

Trombosis: Trombosis en la pierna.

Aparato genitourinario: Cistitis, cálculo renal, trastorno menstrual.

Estudios clínicos sobre la artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes tratados con Adalimumab en los ensayos sobre artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (Estudios ITA-I y JIA-II) fueron similares en cuanto a tipo y frecuencia a las observadas en pacientes adultos. En los párrafos siguientes se describen los resultados y diferencias importantes con respecto a los adultos.

En el Estudio JIA-I, Adalimumab se estudió en 171 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 4 a 17 años de edad. Las reacciones adversas graves comunicadas en el estudio incluyeron neutropenia, faringitis estreptocócica, aumento de las aminotransferasas, herpes zóster, miositis, metrorragia y apendicitis. Se observaron infecciones graves en el 4% de los pacientes en el período de aproximadamente 2 años desde el inicio del tratamiento con Adalimumab, que incluyeron casos de herpes simple, neumonía, infección de las vías urinarias, faringitis y herpes zóster.

En el Estudio JIA-I, el 45% de los pacientes presentó una infección mientras recibía Adalimumab con o sin MTX concomitante en las primeras 16 semanas de tratamiento. Los tipos de infecciones comunicadas en pacientes tratados con Adalimumab fueron generalmente similares a los observados comúnmente en pacientes con AIJ poliarticular que no son tratados con bloqueadores del TNF. Después del inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes que se registraron en esta población de pacientes tratados con Adalimumab fueron dolor en el lugar de inyección y reacción en el lugar de inyección (19% y 16%, respectivamente). Un acontecimiento adverso que se informó con

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menos frecuencia en pacientes que recibieron Adalimumab fue el granuloma anular, que no hizo necesaria la suspensión del tratamiento con Adalimumab.

En las primeras 48 semanas de tratamiento en el Estudio JIA-I, se observaron reacciones de hipersensibilidad no graves en aproximadamente el 6% de los pacientes que incluyeron principalmente reacciones localizadas de hipersensibilidad alérgica y erupción alérgica.

En el Estudio JIA-I, el 10% de los pacientes tratados con Adalimumab que no tenían anticuerpos anti-ADN bicatenario al inicio presentaron positividad de estos anticuerpos al cabo de 48 semanas de tratamiento. Ningún paciente presentó signos clínicos de autoinmunidad durante el ensayo clínico.

Aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con Adalimumab presentaron aumentos de creatina fosfocinasa (CPK) de leves a moderados en el Estudio JIA-I. Se observaron aumentos que superaron en 5 veces el límite superior de la normalidad en varios pacientes. Los niveles de CPK disminuyeron o regresaron a los niveles normales en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes pudieron continuar con el tratamiento con Adalimumab sin interrupción.

En el Estudio JIA-II, se evaluó Adalimumab en 32 pacientes con AIJ poliarticular que tenían de 2 a menos de 4 años de edad, o que tenían 4 años o más y pesaban menos de 15 kg. El perfil de seguridad de esta población de pacientes fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AIJ poliarticular de 4 a 17 años de edad.

En el Estudio JIA-II, el 78% de los pacientes presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab. Estas infecciones comprendieron rinitis, bronquitis, infección de las vías respiratorias superiores y otitis media, y en su mayoría fueron de intensidad leve a moderada. En el 9% de los pacientes que recibían Adalimumab en el estudio se observaron infecciones graves como caries dentales, gastroenteritis por rotavirus y varicela.

En el Estudio JIA-II, el 6% de los pacientes presentó reacciones alérgicas no graves como urticaria y erupción intermitentes, que fueron todas de intensidad leve.

Estudios clínicos sobre artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

Adalimumab se ha estudiado en 395 pacientes con artritis psoriásica (AP) en dos ensayos controlados con placebo y en un estudio abierto, y en 393 pacientes con espondilitis anquilosante (EA) en dos estudios controlados con placebo. El perfil de seguridad para los pacientes con AP y EA tratados con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR, Estudios RA-I a IV de Adalimumab.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población adulta

Adalimumab se ha estudiado en 1,478 pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) en cuatro estudios controlados con placebo y en dos estudios de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes adultos con EC tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre la enfermedad de Crohn en la población pediátrica

Adalimumab se ha evaluado en 192 pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn en un estudio doble ciego (Estudio PCD-1) y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes adultos con enfermedad de Crohn.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante las 4 semanas de la fase abierta de inducción del Estudio PCD-1, las reacciones adversas más comunes que se registraron en la población pediátrica tratada con Adalimumab fueron dolor y reacción en el lugar de inyección (6% y 5%, respectivamente). En el Estudio PCD-1, el 67% en total de los niños presentó una infección durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones de las vías respiratorias superiores y rinofaringitis.

En el Estudio PCD-1, el 5% en total de los niños presentó una infección grave durante el tratamiento con Adalimumab, incluidas infecciones víricas, septicemia relacionada con el dispositivo (catéter), gastroenteritis, gripe H1N1 e histoplasmosis diseminada.

En el Estudio PCD-1, en el 5% de los niños se observaron reacciones alérgicas que fueron todas no graves y primordialmente de naturaleza localizada.

Estudios clínicos sobre colitis ulcerosa

Adalimumab se ha estudiado en 1,010 pacientes con colitis ulcerosa (CU) en dos estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los pacientes con CU tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Estudios clínicos sobre psoriasis en placas

Adalimumab se ha estudiado en 1,696 sujetos con psoriasis en placas (PP) en estudios controlados con placebo y en estudios de extensión abierta.

El perfil de seguridad de los sujetos con PP tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en sujetos con AR, con las siguientes excepciones. En las partes controladas con placebo de los ensayos clínicos en sujetos con PP, los sujetos tratados con Adalimumab tuvieron una incidencia mayor de artralgia en comparación con los sujetos tratados con el control (3% frente al 1%).

Estudios clínicos sobre hidradenitis supurativa

Adalimumab se ha estudiado en 727 sujetos con hidradenitis supurativa (HS) en tres estudios controlados con placebo y en un estudio de extensión abierta. El perfil de seguridad de los sujetos con HS tratados con Adalimumab semanalmente concordó con el perfil de seguridad conocido de Adalimumab.

Se documentó exacerbación de la HS (definida como un aumento $\geq 25\%$ desde el inicio en la cantidad de abscesos y nódulos inflamatorios y con un mínimo de 2 lesiones adicionales) en 22 (22%) de los 100 sujetos a quienes se retiró del tratamiento con Adalimumab tras la evaluación del criterio principal de valoración de la eficacia en dos estudios.

Estudios clínicos sobre uveítis

Adalimumab se ha evaluado en 464 pacientes adultos con uveítis (UV) en estudios controlados con placebo y de extensión abierta, y en 90 pacientes pediátricos con uveítis (estudio PUV-1). El perfil de seguridad de los pacientes con UV tratados con Adalimumab fue similar al perfil de seguridad observado en pacientes con AR.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Adalimumab. Dado que estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal entre estas reacciones y la exposición a Adalimumab.

Trastornos gastrointestinales: Diverticulitis, perforaciones del intestino grueso, entre ellas, perforaciones asociadas a diverticulitis y perforaciones apendiculares asociadas a apendicitis, pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Pirexia.

Trastornos hepato biliares: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos del sistema inmunitario: Sarcoidosis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): Carcinoma de las células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).

Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Trastornos respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial, incluida fibrosis pulmonar, embolia pulmonar.

Reacciones cutáneas: Síndrome de Stevens Johnson, vasculitis cutánea, eritema multiforme, nueva psoriasis o agudización de la psoriasis (todos los subtipos, entre ellos, pustulosa y palmoplantar), alopecia, reacción cutánea liquenoide.

Trastornos vasculares: Vasculitis sistémica, trombosis venosa profunda.

Interacciones:

Metotrexato

Adalimumab se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibían metotrexato (MTX) concomitante. Si bien el MTX redujo la depuración aparente del Adalimumab, los datos no sugieren la necesidad de ajustar las dosis de Adalimumab ni de MTX.

Productos biológicos

En los estudios clínicos de pacientes con AR, se observó un aumento del riesgo de infecciones graves por la combinación de bloqueadores del TNF con anakinra o abatacept, sin ningún beneficio adicional; por lo tanto, no se recomienda el uso de Adalimumab con abatacept o anakinra en pacientes con AR. También se ha observado un aumento en el índice de infecciones graves en pacientes con AR tratados con rituximab que recibieron un tratamiento posterior con un bloqueador del TNF. No existe información suficiente que permita proporcionar recomendaciones sobre el uso concomitante de Adalimumab y otros productos biológicos para el tratamiento de la AR, AP, EA, EC, CU, PP, HS y UV. No se recomienda la administración de Adalimumab junto con otros DMARD biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros bloqueadores del TNF debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras posibles interacciones farmacológicas.

Vacunas atenuadas

Evite el uso de vacunas atenuadas junto con Adalimumab.

Sustratos del citocromo P450

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formación de enzimas CYP450 se puede suprimir por el aumento de los niveles de citocinas (p. ej., TNF α , IL-6) durante la inflamación crónica.

Es posible que una molécula que antagoniza la actividad de las citocinas, como el Adalimumab, influya en la formación de las enzimas CYP450.

Al iniciar o suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes que reciben sustratos del CYP450 que tienen un índice terapéutico limitado, se recomienda vigilar el efecto (p. ej., warfarina) o la concentración del fármaco (p. ej., ciclosporina o teofilina), y se podría ajustar la dosis individual según sea necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) o espondilitis anquilosante (EA) es de 40 mg administrados cada dos semanas. Se puede continuar usando metotrexato (MTX), otros DMARD no biológicos, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab. En el tratamiento de la AR, algunos pacientes que no reciben MTX concomitante pueden obtener beneficios adicionales al incrementar la frecuencia de la dosis de Adalimumab a 40 mg por semana.

Artritis idiopática juvenil o uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular o uveítis pediátrica se basa en el peso, como se muestra a continuación. Se puede continuar usando MTX, glucocorticoides, AINE y/o analgésicos durante el tratamiento con Adalimumab.

Pacientes (de 2 años de edad y mayores)	Dosis
10 kg (22 libras) a < 15 kg (33 libras)	10 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 10 mg)
15 kg (33 libras) a < 30 kg (66 libras)	20 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 20 mg)
\geq 30 kg (66 libras)	40 mg cada dos semanas (jeringa prellenada de 40mg)

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con AIJ poliarticular o uveítis pediátrica que tengan menos de 2 años de edad ni en los que pesen menos de 10 kg.

Enfermedad de Crohn en la población adulta

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn (EC) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), inicie una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento con Adalimumab. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con EC no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Enfermedad de Crohn en la población pediátrica

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (EC) se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Pacientes pediátricos	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento a partir de la semana 4 (día 29)
17 kg (37 libras) a < 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg inicialmente el día 1; y • 40 mg dos semanas después (día 15) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg cada dos semanas
≥ 40 kg (88 libras)	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos); y • 80 mg dos semanas después (día 15) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg cada dos semanas

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) es de 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29), continúe con una dosis de 40 mg cada dos semanas.

Continúe únicamente con el tratamiento de Adalimumab en pacientes que hayan mostrado indicios de remisión clínica a las ocho semanas (día 57) de tratamiento. Se puede continuar usando aminosalicilatos y/o corticosteroides durante el tratamiento con Adalimumab. Si fuera necesario, se puede continuar usando azatioprina y 6-mercaptopurina (6-MP) durante el tratamiento con Adalimumab.

Psoriasis en placas o uveítis en adultos

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placas (PP) o uveítis (UV) es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg cada dos semanas comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab durante más de un año en pacientes con PP crónica de moderada a intensa no se ha evaluado en estudios clínicos controlados.

Hidradenitis supurativa

Adultos

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es de 160 mg inicialmente (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas después (día 15). Comience a administrar 40 mg por semana dos semanas después (día 29).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adolescentes

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores con Hidradenitis supurativa (HS) que pesen al menos 30 kg se basa en el peso corporal, como se muestra a continuación.

Peso corporal de pacientes adolescentes (de 12 años de edad y mayores)	Pauta posológica recomendada
30 kg (66 libras) a < 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg inicialmente el día 1; y• 40 mg el día 8 y dosis posteriores: 40 mg cada dos semanas
≥ 60 kg (132 libras)	<ul style="list-style-type: none">• 160 mg inicialmente el día 1 (administrados en un mismo día o divididos en dos días consecutivos);• 80 mg el día 15; y• 40 mg el día 29 y dosis posteriores: 40 mg cada semana

Vigilancia para evaluar la seguridad

Antes de iniciar la administración de Adalimumab y periódicamente durante el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para detectar la presencia de tuberculosis activa y hacerles la prueba de detección de una posible infección latente.

Consideraciones generales de administración

Adalimumab debe ser usado bajo la guía y supervisión de un médico. Después de una adecuada capacitación en la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede autoinyectarse Adalimumab o un cuidador puede inyectar Adalimumab mediante la jeringa prellenada si un médico determina que es adecuado y bajo seguimiento médico, según sea necesario.

Se puede dejar Adalimumab a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 a 30 minutos antes de administrar la inyección. No retire la tapa o cubierta mientras espera a que el producto se ponga a temperatura ambiente. Antes de la administración subcutánea, revise con atención la solución presente en la jeringa prellenada o el vial monodosis para uso hospitalario a fin de descartar la presencia de partículas o cambios de color. El producto no debe utilizarse si se observan partículas o cambios de color. Adalimumab no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar todos los restos de fármaco sin usar que hayan quedado en la jeringa. NOTA: Indique a los pacientes sensibles al látex que no manipulen el protector de las jeringas precargadas de 40 mg/0.8 ml, ya que podría contener látex de caucho natural.

Indique a los pacientes que utilizan Adalimumab jeringa prellenada que se inyecten la cantidad completa de la jeringa según las indicaciones que se proporcionan en las Instrucciones de uso.

Se deben administrar las inyecciones en el muslo o el abdomen, en lugares separados. Alterne los lugares de inyección y no ponga inyecciones en áreas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida o endurecida.

El vial monodosis de Adalimumab para uso hospitalario está destinado a la administración en un entorno hospitalario solamente, como un hospital, un consultorio médico o una clínica. Extraiga la dosis mediante una aguja y jeringa estériles; deberá administrarla un profesional sanitario de inmediato dentro del entorno hospitalario. Administre solamente una dosis por vial. El vial no contiene conservantes; por lo tanto, se deben desechar los restos sin usar.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta:

Uso institucional

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 versión Enero 2020, allegado mediante radicado No. 20201058796

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. REVLIMID ® 5, 10, 15, 25 mg

Expediente : 19999701 / 19999700 / 19999773 / 19999772

Radicado : 20191198774 / 20191204427 / 20211018709

20191198779 / 20191204434 / 20211017564

20191198786 / 20191204437 / 20211017655

20191198794 / 20191204438 / 20211010338

Fecha : 05/02/2021

Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 5 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 10 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 15 mg de Lenalidomida
- Cada capsula dura contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q. En mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a la talidomida, pomalidomida, o a alguno de los excipientes incluidos en el producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Menores de 18 años.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones:

Toxicidad embrionaria y fetal

Revlimid es un análogo de talidomida y está contraindicado su uso durante el embarazo. Talidomida es un conocido teratógeno humano que provoca defectos congénitos que pueden poner en peligro la vida. Un estudio de desarrollo embriofetal en monos indica que lenalidomida produjo malformaciones en la cría de monas que recibieron el medicamento durante el embarazo, lo cual se asemeja a los defectos congénitos observados en humanos tras la exposición a talidomida durante el embarazo.

Revlimid sólo está disponible por medio del programa de minimización de riesgo.

Pacientes femeninas en edad reproductiva:

Las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo por al menos 4 semanas antes de comenzar la terapia con Revlimid, durante la terapia, durante las interrupciones de la dosis y por 4 semanas luego de completar el tratamiento.

Las pacientes femeninas deben comprometerse a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a usar dos métodos anticonceptivos confiables: deben comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid, durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y continuar por 4 semanas luego de la discontinuación de la terapia con Revlimid.

Se deben obtener prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento. La prueba de embarazo debe realizarse dentro de las 72 horas previas a la prescripción de la terapia de Revlimid, y luego posteriormente, deben realizarse las pruebas en forma mensual en mujeres con ciclos menstruales regulares o cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares.

Pacientes masculinos:

Lenalidomida está presente en el semen de pacientes que reciben la droga. Por tal motivo, los pacientes masculinos siempre deben usar preservativo de látex o sintético durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras reciben Revlimid y por hasta 28 días después de discontinuar Revlimid, incluso si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los pacientes masculinos que toman Revlimid no deben donar esperma.

Donación de sangre:

Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento con Revlimid y durante 1 mes tras la discontinuación de la droga ya que la sangre podría darse a una paciente embarazada cuyo feto no debe exponerse a Revlimid.

Riesgo reproductivo y requisitos de prescripción (programa de minimización de riesgo):

Debido al riesgo embrionario y fetal, Revlimid sólo está disponible por medio de un programa restringido bajo una estrategia de evaluación y mitigación del riesgo, el programa de minimización de riesgo.

Los componentes requeridos del programa de minimización de riesgo son los siguientes:

- Los médicos deben estar certificados con el programa mediante la inscripción y el cumplimiento de los requerimientos programa de minimización de riesgo.
- Los pacientes deben firmar un acuerdo paciente-médico y cumplir con los requerimientos del programa de minimización de riesgo. En particular, las pacientes en edad reproductiva que no están embarazadas deben cumplir con los requerimientos en relación con las pruebas de embarazo y los métodos anticonceptivos y los hombres deben cumplir con los requerimientos de anticoncepción.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las farmacias deben estar certificadas con el programa de minimización de riesgo, solo deben entregar Revlimid a pacientes que están autorizados para recibir este producto y cumplen con los requerimientos del programa de minimización de riesgo.

Toxicidad hematológica

Revlimid puede causar neutropenia y trombocitopenia significativas.

Controlar a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección y advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Indicar a los pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de hemorragia, incluyendo petequias y epistaxis, particularmente con el uso de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el riesgo de sangrado. La administración concomitante de lenalidomida con otros agentes mielosupresores debe hacerse con precaución.

Los pacientes que toman Revlimid deben realizarse recuentos sanguíneos completos al inicio, y luego, de forma periódica según se describe a continuación.

Los pacientes que toman Revlimid en combinación con dexametasona para MM deben realizarse recuentos sanguíneos completos cada 7 días (semanalmente) por los primeros 2 ciclos, en los días 1 y 15 del ciclo 3, y cada 28 días (4 semanas) de ahí en adelante. Puede ser necesaria una interrupción y/o reducción de dosis.

Los pacientes que toman Revlimid para el síndrome mielodisplásicomielodisplásico (SMD) deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante las primeras 8 semanas y por lo menos mensualmente de ahí en adelante.

Se observó toxicidad hematológica grado 3 o 4 en el 80% de los pacientes inscritos en el estudio sobre síndrome mielodisplásico. En el 48% de los pacientes que desarrollaron neutropenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 42 días (rango, días 14-411) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 17 días (rango, días 2-170). En el 54% de los pacientes que desarrollaron trombocitopenia grado 3 o 4, la mediana de tiempo hasta la manifestación fue 28 días (rango, días 8-290) y la mediana de tiempo hasta la recuperación documentada fue 22 días (rango, días 5-224)

Tromboembolia venosa y arterial

Los eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial aumentan en pacientes tratados con Revlimid. Un riesgo significativamente aumentado de trombosis venosa profunda (7,4%) y de embolia pulmonar (3,7%) surgió en pacientes con mieloma múltiple, después de por lo menos una terapia previa, que fueron tratados con Revlimid y terapia de dexametasona en comparación con pacientes tratados en el grupo con placebo y dexametasona (3,1% y 0,9%) en ensayos clínicos con uso variable de terapias anticoagulantes. En el estudio de mieloma múltiple recientemente diagnosticado (NDMM) en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, se informó TVP como reacción adversa seria (3,6%; 2,0% y 1,7%) en las ramas RD continuous, RD18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ep fue similar entre las ramas RD continuous, RD18 y MPT (3,8%; 2,8% y 3,7%, respectivamente).

El infarto de miocardio (1,7%) y el ACV (2,3%) aumentan en pacientes con mieloma múltiple después de por lo menos una terapia previa en la que fueron tratados con Revlimid y dexametasona en comparación con pacientes tratados con placebo y dexametasona (0,6% y 0,9%) en los estudios clínicos. En el estudio NDMM, se informó infarto de miocardio (incluido el agudo) como una reacción adversa seria (2,3%; 0,6% y 1,1%) en las ramas RD continuous, RD18 y MPT, respectivamente. La frecuencia de reacciones adversas serias de ACV fue similar entre las ramas RD continuous, RD18 y MPT (0,8%; 0,6% y 0,6%,

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente). Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluyendo trombosis previas, pueden estar en un riesgo mayor y se deben tomar acciones para tratar de minimizar todos los factores modificables (por ejemplo, hiperlipidemias, hipertensión, tabaquismo).

En ensayos clínicos controlados que no utilizaron tromboprolifaxis concomitante, el 21,5% de los eventos trombóticos globales (eventos embólicos y trombóticos de consulta estándar en el diccionario médico para actividades regulatorias) ocurrió en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída que fueron tratados con Revlimid y dexametasona en comparación con 8,3% de trombosis en pacientes tratados con placebo y dexametasona. La mediana de tiempo hasta el primer evento de trombosis fue 2,8 meses. En el estudio NDMM, en el cual casi todos los pacientes recibieron profilaxis antitrombótica, la frecuencia global de eventos trombóticos fue del 17,4% en pacientes en las ramas RD continuous y RD18 combinadas, y del 11,6% en la rama MPT.

La mediana del tiempo hasta el primer evento de trombosis fue de 4,37 meses en las ramas RD continuous y RD18 combinadas. Se recomienda tromboprolifaxis. El régimen de tromboprolifaxis se debe hacer sobre la base de una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA) y los estrógenos podrían, además, aumentar el riesgo de trombosis y su uso se debe basar en una decisión sobre el riesgo-beneficio en pacientes que reciben Revlimid.

Instruya a los pacientes para que informen de inmediato cualquier signo o síntoma que podría sugerir eventos trombóticos. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, o edema de las extremidades.

Si el paciente presenta un evento tromboembólico, se debe suspender el tratamiento e instaurar una terapia anticoagulante estándar. Una vez que el paciente esté estabilizado con el tratamiento anticoagulante y se haya controlado cualquier posible complicación del evento tromboembólico, se podrá reiniciar el tratamiento con lenalidomida a la dosis original en función de una valoración de los riesgos y beneficios. El paciente debe continuar con la terapia anticoagulante mientras dure el tratamiento con lenalidomida.

Aumento de mortalidad en pacientes con LLC

En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado (1:1) en el tratamiento de primera línea de pacientes con leucemia linfocítica crónica, el tratamiento con el agente único Revlimid aumentó el riesgo de muerte en comparación con el agente único clorambucilo. En un análisis intermedio, hubo 34 muertes entre 210 pacientes en la rama de tratamiento con Revlimid en comparación con 18 muertes entre 211 pacientes en la rama de tratamiento con clorambucilo, y el hazard ratio para la sobrevida global fue de 1,92 [95% IC: 1,08 - 3,41], consistente con un aumento del 92% en el riesgo de muerte. El ensayo se suspendió por cuestiones de seguridad en julio de 2013.

Las reacciones adversas cardiovasculares serias, incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio y falla cardíaca, ocurrieron más frecuentemente en la rama de tratamiento de Revlimid. Revlimid no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Segundas neoplasias primarias

En ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple que recibían Revlimid, se observó un aumento de segundas neoplasias primarias invasivas, particularmente LDA y SMD. El aumento de casos de LMA y SMD se produjo predominantemente en pacientes con NDMM que recibían Revlimid en combinación con melfalán oral (frecuencia del 5,3%) o inmediatamente después de una dosis alta intravenosa de melfalán y ASCT o trasplante

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



autólogo de células madre (frecuencia de hasta 5,2%). La frecuencia de casos de LMA y SMD en las ramas de Revlimid /dexametasona se observó en 0,4%. Se observaron casos de neoplasias de células B (que incluyen linfomas de Hodgkin) en ensayos clínicos en donde los pacientes recibieron lenalidomida en el entorno post-ASCT.

Los pacientes que recibieron terapia con Revlimid hasta la progresión de la enfermedad no mostraron una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias invasivas que los pacientes tratados en las ramas con Revlimid de duración fija. Seguir de cerca a los pacientes a fin de detectar el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Tener en cuenta tanto el posible beneficio de Revlimid como el riesgo de segundas neoplasias primarias cuando se considera el tratamiento con Revlimid.

Hepatotoxicidad

Se han presentado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos fatales, en los pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona. Se desconoce el mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por el medicamento. Entre los posibles factores de riesgo destacan las enfermedades virales hepáticas preexistentes, los elevados niveles iniciales de enzimas hepáticas y las medicaciones concomitantes. Se debe realizar un control periódico de las enzimas hepáticas e interrumpir la administración de Revlimid si se detecta elevación de dichas enzimas. Una vez alcanzados nuevamente los valores iniciales, se puede considerar la reanudación del tratamiento con una dosis más baja.

Reacciones alérgicas

Se informaron angioedema y reacciones dermatológicas graves. Se han notificado casos graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), con el uso de lenalidomida. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas. Debe suspenderse el tratamiento con lenalidomida en el caso de angioedema, erupción cutánea grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha de SSJ, NET o DRESS, y no se debe reiniciar cuando hayan desaparecido dichas reacciones. Se debe considerar la interrupción o suspensión de lenalidomida en el caso de otras formas de reacción cutánea dependiendo de la gravedad. Los pacientes con antecedentes de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deben recibir lenalidomida.

Intolerancia a la lactosa

Las cápsulas de Revlimid contienen lactosa. Los pacientes que presenten problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de lisis tumoral

Se informaron instancias fatales de síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con lenalidomida. Los pacientes en riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben seguirse de cerca y se deben tomar las precauciones debidas.

Reacciones de llamarada en tumor

Se produjo la reacción de llamarada en el tumor durante el uso de lenalidomida en la fase de investigación para tratar la leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma, y se caracteriza por una inflamación de los ganglios linfáticos, febrícula, dolor y erupción cutánea. Revlimid no está indicado ni tampoco recomendado para LLC fuera de los ensayos clínicos controlados.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede continuar la administración de lenalidomida en pacientes con reacciones de llamarada de grados 1 y 2 sin interrupción o modificación, según el criterio del médico. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 1 o 2 también pueden recibir tratamiento con corticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos narcóticos para el manejo de los síntomas de la reacción de llamarada. En pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4, se recomienda suspender el tratamiento con lenalidomida hasta que se resuelva a \leq Grado 1. Los pacientes con reacciones de llamarada de grado 3 o 4 pueden recibir tratamiento para el manejo de los síntomas según las directrices para el tratamiento de las reacciones de llamarada de grados 1 y 2.

Alteración de la movilización de células madre

Se informó una disminución de la cantidad de células CD34+ recolectadas después del tratamiento (> 4 ciclos) con Revlimid. En pacientes que son candidatos a ASCT, la derivación a un centro de trasplantes se debe realizar al principio del tratamiento para optimizar el momento de la recolección de células madre. En pacientes que recibieron más de 4 ciclos de un tratamiento de Revlimid o para quienes se ha recolectado una cantidad inadecuada de células CD34+ con G-CSF solo, se puede considerar G-CSF con ciclofosfamida o la combinación de G-CSF con un inhibidor CXCR4.

Infección con o sin neutropenia

Los pacientes con mieloma múltiple son propensos a desarrollar infecciones, entre ellas neumonía. Se observó una mayor tasa de infecciones con lenalidomida en combinación con dexametasona que con MPT (melfalán/prednisona/talidomida) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante y con mantenimiento con lenalidomida comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT. Se produjeron infecciones de grado ≥ 3 en el contexto de la neutropenia en menos de un tercio de los pacientes. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de infecciones deben ser estrechamente monitorizados. Se debe advertir a todos los pacientes que deben acudir inmediatamente al médico al primer signo de infección (p. Ej., tos, fiebre, etc.) De modo que se pueda tratar precozmente para reducir el grado de gravedad.

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de los casos de reactivación viral tuvieron un desenlace mortal. Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster dieron lugar a herpes zóster diseminado, meningitis por herpes zóster o herpes zóster oftálmico que requirieron la interrupción temporal o permanente del tratamiento con lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado.

Se han notificado raramente casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes tratados con lenalidomida previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB). Algunos de estos casos progresaron a insuficiencia hepática aguda y requirieron la interrupción de lenalidomida y el tratamiento antiviral adecuado. Antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida, se debe establecer el estado del virus de la hepatitis B. En el caso de los pacientes que den positivo en la prueba de infección por el VHB, se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe tener precaución al utilizar lenalidomida en pacientes previamente infectados por el VHB, incluidos los pacientes con un resultado anti-HBC positivo pero HBsAG negativo. Estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos y síntomas de infección activa por el VHB durante el tratamiento.

Cataratas

Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgo

Revlimid puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada y está contraindicado durante el embarazo. Revlimid es un análogo de la talidomida.

Talidomida es un teratógeno humano, que induce una frecuencia alta de daños congénitos severos y con riesgo de vida, tales como amelia (ausencia de miembros), focomelia (miembros cortos), hipoplasia de los huesos, ausencia de huesos, anomalías externas del oído (incluidas anotía, micropinna, canales auditivos externos pequeños o ausentes), parálisis facial, anomalías del ojo (anoftalmía, microftalmía) y defectos cardíacos congénitos. También se han documentado malformaciones del tracto alimentario, urinario y de los genitales, y se ha reportado mortalidad en el nacimiento o inmediatamente después en aproximadamente el 40 % de los recién nacidos.

Lenalidomida provocó defectos en las extremidades similares a los provocados por talidomida en las crías de monas. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente debe estar advertida respecto del posible riesgo para el feto.

Si el embarazo se produce durante el tratamiento, suspender el fármaco inmediatamente. Bajo estas condiciones. Derive a la paciente a un obstetra/ginecólogo experto en toxicidad reproductiva para mayor evaluación y asesoramiento.

Uso en madres en período de lactancia

Se desconoce si el fármaco se excreta en leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en leche humana y que lenalidomida puede causar reacciones adversas en lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

No se ha establecido la efectividad y seguridad en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Revlimid se ha utilizado en estudios clínicos de mieloma múltiple (mm) en pacientes de hasta 91 años.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo menos luego de una terapia previa: de los 703 pacientes con mm que recibieron el tratamiento experimental en los estudios 1 y 2, el 45% tenían 65 años o más, mientras que el 12% de los pacientes tenían 75 años o más. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos con Revlimid /dexametasona y placebo/dexametasona. De los 353 pacientes que recibieron Revlimid /dexametasona, el 46% tenía 65 años o más. En ambos estudios, los pacientes >65 años de edad fueron más propensos que los pacientes ≤65 años a experimentar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular e insuficiencia renal luego del uso de Revlimid. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

NDMM: en términos generales, de los 1613 pacientes en el estudio NDMM que recibieron el tratamiento del estudio, el 94% (1521 /1613) tenía 65 años de edad en adelante, mientras que el 35% (561/1613) era mayor de 75 años. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue similar entre las ramas del estudio (RD continuous: 33%; RD18: 34%; MPT: 33%). En total, en todas las ramas de tratamiento, la frecuencia en la mayoría de las categorías de ea (por ej. Todos los EA, EA grado 3/4, EA serios) fue mayor en los sujetos de mayor edad (> 75 años) que en los más jóvenes (≤ 75 años). Los EA de grado 3 o 4 en el SOC trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración se informaron consistentemente a una mayor frecuencia (con una diferencia de por lo menos 5%) en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA emergentes del tratamiento de grado 3 o 4 en los SOC infecciones e infestaciones, trastornos cardiacos (incluida insuficiencia cardiaca e insuficiencia cardiaca congestiva), trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos renales y urinarios (incluida insuficiencia renal) también se informaron con una frecuencia ligera, pero consistentemente mayor (< 5% diferencia), en los sujetos mayores que en los sujetos más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Para otros SOC (por ej. Trastornos de la sangre y del sistema linfático, infecciones e infestaciones, trastornos cardiacos, trastornos vasculares), hubo una tendencia menos consistente de una mayor frecuencia de EA grado 3/4 en los sujetos mayores frente a los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento. Los EA serios se informaron en general con una frecuencia mayor en los sujetos mayores que en los más jóvenes en todas las ramas de tratamiento.

Revlimid ha sido utilizado en estudios clínicos de SMD con delección del 5q en pacientes de hasta 95 años.

De los 148 pacientes con SMD relacionado con delección 5q reclutados en el estudio principal, el 38% tenían 65 años o más, mientras que el 33% tenía 75 años o más. Aunque la frecuencia global de eventos adversos (100%) fue la misma en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes, la frecuencia de eventos adversos graves fue mayor en pacientes mayores de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes (54% vs. 33%). Una mayor proporción de pacientes de más de 65 años de edad discontinuaron los estudios clínicos debido a eventos adversos en comparación con la proporción de pacientes más jóvenes (27% vs. 16%). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes más jóvenes.

Como es más probable que en los pacientes de edad avanzada disminuya la función renal, se debe tener cuidado al elegir la dosis. Controlar la función renal.

Mujeres en edad reproductiva y hombres

Revlimid puede causar daño fetal cuando se lo administra durante el embarazo las mujeres en edad reproductiva deben evitar el embarazo 4 semanas antes de la terapia mientras toman Revlimid, durante las interrupciones de dosis y por al menos 4 semanas después de completar la terapia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres

Las mujeres en edad reproductiva se deben comprometer a mantener una abstinencia sexual heterosexual o a utilizar de forma simultánea dos métodos confiables de control natal (una forma altamente efectiva de anticoncepción: ligadura de trompas, DIU, hormonas (píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches, anillos vaginales o implantes) o vasectomía de la pareja y un método anticonceptivo efectivo adicional, como, por ejemplo, preservativo sintético o de látex, diafragma o capuchón cervical. La anticoncepción debe comenzar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid, debe mantenerse durante la terapia, durante las interrupciones de dosis y se debe continuar durante 4 semanas tras la discontinuación de la terapia de Revlimid. La anticoncepción confiable está indicada aun cuando hay antecedentes de infertilidad, salvo que se deba a una histerectomía. Las mujeres en edad reproductiva deben ser derivadas a un especialista en métodos anticonceptivos, si es necesario.

Las mujeres en edad reproductiva deben tener dos pruebas de embarazo negativas antes de iniciar el tratamiento con Revlimid. La primera prueba debe realizarse dentro de los 10 - 14 días, y la segunda prueba dentro de las 24 horas antes de prescribir Revlimid. Una vez que el tratamiento ha comenzado y durante las interrupciones de dosis, las pruebas de embarazo de mujeres en edad reproductiva deben realizarse semanalmente durante las primeras 4 semanas de uso, y luego se deben repetir cada 4 semanas en mujeres con ciclos menstruales regulares. Si los ciclos menstruales son irregulares, la prueba de embarazo debe realizarse cada 2 semanas. Si una paciente no menstrúa o si hay alguna anomalía en su prueba de embarazo o en su sangrado menstrual, debe realizarse una prueba de embarazo y recibir asesoramiento. Debe discontinuarse el tratamiento de Revlimid durante esta evaluación.

Hombres

La lenalidomida está presente en el semen de los hombres que toman Revlimid. Por lo tanto, los hombres siempre deben usar un preservativo sintético o de látex durante cualquier contacto sexual con mujeres en edad reproductiva mientras toman Revlimid, durante las interrupciones de dosis y por hasta 28 días luego de discontinuar Revlimid, aun si se han sometido a una vasectomía exitosa. Los hombres que toman Revlimid no pueden donar esperma.

Insuficiencia renal

Como lenalidomida se excreta principalmente por el riñón sin metabolizar, se recomiendan ajustes a las dosis de inicio de Revlimid para proporcionar una exposición adecuada al medicamento en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-60 ml/min) o severa (CLcr < 30 ml/min) y en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

No se llevó a cabo ningún estudio en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación de lenalidomida sin metabolizar se produce principalmente por vía renal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, mareo, somnolencia, vértigo y visión borrosa relacionados con el uso de lenalidomida. Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012846, 2020013558, 2020013493 y 2020013494 respectivamente, emitido mediante Acta No. 13 de 2020 numeral 3.4.1.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto allegado mediante respuesta a auto
- Información para Prescribir allegada mediante respuesta a auto

Nuevas indicaciones

Mieloma múltiple:

REVLIMID en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM)

REVLIMID está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.

Síndromes Mielodisplasicos

Revlimid está indicado para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenicas adicionales.

Linfoma Folicular (LF)

En combinación con Rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) tratado anteriormente.

Linfoma de la zona marginal (LZM)

En combinación con rituximab, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de la zona marginal (LZM) tratado anteriormente.

Nueva dosificación / grupo etario:

Mieloma Múltiple

Terapia de combinación con REVLIMID

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. En el caso de pacientes > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

En los pacientes que no son elegibles para auto-HSCT el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para pacientes que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid.

Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

Tratamiento inicial: Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es $<1.0 \times 10^9 / L$, y / o los recuentos de plaquetas son $<50 \times 10^9 / L$.

La dosis inicial recomendada de Revlimid es de 25 mg por vía oral una vez al día, ya sea

- a) los días 1-14 de cada ciclo de 21 días, o
- b) los días 1-21 de cada ciclo de 28 días.

Bortezomib debe administrarse mediante inyección subcutánea (1,3 mg / m² de superficie corporal) dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días o 28 días.

La dosis recomendada de dexametasona es

- a) 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, O
- b) 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1 a 4 y 9 a 12 de cada ciclo.

Se recomiendan hasta ocho ciclos de tratamiento de 21 días o seis ciclos de 28 días (24 semanas de tratamiento inicial).

Esquema de dosificación recomendado para Revlimid en combinación con bortezomib y dexametasona

Hasta 8 ciclos	Día (del ciclo de 21 días)														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15-21
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•				
Dexametasona (20 mg)	•	•		•	•			•	•		•	•			

o

Hasta 6 ciclos	Día (del ciclo de 28 días)																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22-28	
Revlimid (25 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	•			•				•			•												
Dexametasona (40 mg)	•	•	•	•					•	•	•	•											

Tratamiento continuado en pacientes que no reciben trasplante: Revlimid en combinación con dexametasona hasta la progresión Continúe con Revlimid 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1-21 de los ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de ciclos repetidos de 28 días. La terapia puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia.

• Tratamiento continuado: trasplante autólogo de células madre. Para los pacientes que pasan al trasplante autólogo de células madre, la movilización de células madre hematopoyéticas debe tener lugar dentro de los 4 ciclos del tratamiento inicial.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del mieloma múltiple

Se recomiendan los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen en la Tabla 9 a continuación, para manejar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otra toxicidad grado 3 o 4 que se considere en relación con REVLIMID.

Tabla 9: Ajuste de dosis por toxicidades hematológicas para MM

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recuentos plaquetarios	
Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $< 30.000/\text{mL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un hemograma completo semanal Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior.
Para cada caída posterior $< 30.000/\text{mL}$ Regresan a $\geq 30.000/\text{mL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID con una reducción de 5mg de la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Neutropenia en MM	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
	Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días
Caen a $< 1000/\text{mL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mL}$ y neutropenia es la única toxicidad	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, seguir con un CBC semanal Reanudar REVLIMID en 25 mg diarios o en la dosis inicial
Regresan a $\geq 1000/\text{mL}$ y hay otra toxicidad	Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio
Para cada caída posterior $< 1000/\text{mL}$ Regresan a $\geq 1000/\text{mL}$	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID Reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REVLIMID en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente

Etapas de la reducción de la dosis

	Lenalidomida
Dosis inicial	25 mg
Nivel de dosis -1	20 mg
Nivel de dosis -2	15 mg
Nivel de dosis -3	10 mg
Nivel de dosis -4	5 mg
Nivel de dosis -5	5 mg día por medio

Trombocitopenia

Cuando las plaquetas	Acción recomendada
Descienden a < 30000 /mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y siga el CBC semanalmente.
Vuelven a \geq 50000 mc/L	Reanudar lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 30000/mcL	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.
Vuelven a \geq 50000 /mcL	

Neutropenia

Cuando los neutrófilos	Acción recomendada ^a
Primero descienden a < 500/mcL o neutropenia febril (fiebre \geq 38.5°C y ANC < 1000/mcL)	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida y realice el CBC semanalmente
Vuelven a \geq 1000/mcL	Reanude lenalidomida a nivel de dosis -1
Por cada caída posterior por debajo de 500/ mcL o neutropenia febril	Interrumpa el tratamiento con lenalidomida
	Reanude lenalidomida en el siguiente nivel de dosis más bajo. No administre por debajo de 5 mg día por medio.
Vuelven a \geq 1000/mcL	

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad en cualquier nivel de dosis, agregue el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y mantenga el nivel de dosis de lenalidomida.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID luego del auto-HSCT

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de realizar el auto-HSCT, iniciar el tratamiento de mantenimiento con REVLIMID luego de una adecuada recuperación hematológica (ANC \geq 1000/mcl y/o recuento de plaquetas \geq 75.000/mcl). La dosis inicial de REVLIMID recomendada es 10 mg diarios en forma continua (Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días) hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Después de 3 ciclos de terapia de mantenimiento, la dosis puede aumentarse a 15 mg diarios si es tolerada.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento de MM

Para manejar la neutropenia o la trombocitopenia de Grado 3 o 4 u otra toxicidad de grado 3 o 4 que se considere relacionada con REVLIMID, se recomienda seguir las directrices para la modificación de dosis resumidas en la Tabla 10 que está a continuación.

Tabla 10: Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas para MM

Recuentos plaquetarios

Trombocitopenia en MM	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $<$ 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, realizar un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID en la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.



Si la dosis diaria es de 5 mg, Para una caída posterior < 30.000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a \geq 30.000/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)

Neutropenia en MM

Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a < 500/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID, hacer un hemograma completo semanal
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID con la dosis inmediatamente inferior, en forma continua los Días 1-28 de ciclos repetidos de 28 días.
Si la dosis diaria es de 5 mg Para cada caída posterior < 1000/mcL	Interrumpir el tratamiento con REVLIMID. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.
Regresan a \geq 500/mcL	Reanudar REVLIMID con 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días. No dosificar por debajo de 5 mg diarios los Días 1 a 21 del ciclo de 28 días.

Otras toxicidades en MM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con Revlimid, suspender el tratamiento y reiniciar según el criterio del médico en el próximo nivel de dosis más bajo cuando se resuelva la toxicidad a grado menor e igual que 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en mieloma múltiple (ver Tabla 11)

Síndromes mielodisplásicos

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.

Ajustes de dosis para toxicidades hematológicas durante el tratamiento del síndrome mielodisplásico

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan trombocitopenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con 10 mg diarios en SMD:	
Si el basal es $\geq 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a $< 50.000/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 100.000/\text{mcL}$	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Caen a 50% del valor basal	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Si el basal es $\geq 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 50.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el basal es $< 60.000/\text{mcL}$ y regresa a $\geq 30.000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta trombocitopenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan trombocitopenia con 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
$< 30.000/\text{mcL}$ ó $< 50.000/\text{mcL}$ y transfusiones plaquetarias	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 30.000/\text{mcL}$ (sin insuficiencia hemostática)	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Los pacientes que reciben una dosis inicial de 10 mg y que experimentan neutropenia deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:



Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	
Si se manifiesta neutropenia DENTRO de las 4 semanas de iniciar el tratamiento en 10 mg diarios en SMD:	
Si el ANC basal es $\geq 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 750/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 1000/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si el ANC basal $< 1000/\text{mcL}$	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Caen a $< 500/\text{mcL}$	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios
Si se manifiesta neutropenia DESPUÉS de 4 semanas de iniciar tratamiento en 10 mg	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg diarios

Los pacientes que experimentan neutropenia en 5 mg diarios deben tener un ajuste de dosis de la siguiente manera:

Si se manifiesta neutropenia durante el tratamiento con 5 mg diarios en SMD:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
$< 500/\text{mcL}$ por ≥ 7 días ó $< 500/\text{mcL}$ asociado con fiebre ($\geq 38,5^\circ\text{C}$)	Interrumpir tratamiento con REVLIMID
Regresan a $\geq 500/\text{mcL}$	Reanudar REVLIMID en 5 mg día por medio

Otras toxicidades grados 3/4 en SMD

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del médico, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a \leq grado 2.

Ajuste de la dosis inicial para insuficiencia renal en SMD: (ver Tabla 11)

Posología recomendada para linfoma folicular o linfoma de la zona marginal

La dosis inicial recomendada de REVLIMID es de 20 mg/día por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días por un máximo de 12 ciclos en combinación con rituximab. Para ajustar la dosis debido a toxicidad ocasionada por rituximab véase la información sobre prescripción del producto.

Ajustes de dosis por toxicidades hematológicas durante el tratamiento de LF o LZM

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para controlar la neutropenia o trombocitopenia grados 3 o 4 u otras toxicidades grado 3 o 4 que se consideren en relación con REVLIMID se recomienda seguir los lineamientos de modificación de dosis, tal como se resumen a continuación:

Recuento de plaquetas	
Si se manifiesta trombocitopenia durante el tratamiento en LF o LZM:	
Cuando las plaquetas:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 50.000/mcL	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
Vuelven por lo menos a 50.000/mcL	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	
Neutropenia durante el tratamiento en LF o LZM:	
Cuando los neutrófilos:	Acción recomendada:
Disminuyen a menos de 1000/mcL por al menos 7 días	Interrumpir tratamiento con REVLIMID y realizar un hemograma completo de forma semanal
o Disminuyen a menos de 1.000/mcL asociado con fiebre de al menos 38,5° C	
o Disminuyen a menos de 500/mcL	
Vuelven por lo menos a 1.000/mcL	
	Si la dosis inicial fue de 20 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg diarios. Si la dosis inicial fue de 10 mg diarios, reanudar REVLIMID en 5 mg menos que la dosis anterior. No dosificar por debajo de 5 mg día por medio.

Otras toxicidades grados 3/4 en LF o LZM

En cuanto a otras toxicidades grados 3/4 que se consideran relacionadas con REVLIMID, suspender el tratamiento y reiniciar, según el criterio del profesional en salud, en el próximo nivel de dosis más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 2 o menor.

Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal en LF o LZM

(ver tabla 11)

Dosis inicial para insuficiencia renal

Las recomendaciones para las dosis iniciales para pacientes con insuficiencia renal se indican en la siguiente tabla (ver Poblaciones Específicas).

Acta No. 10 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 11. Ajuste de dosis inicial para insuficiencia renal

Función renal (Cockcroft-Gault)	Dosis en terapia de combinación con REVLIMID para MM y para LCM	Dosis en terapia de mantenimiento con REVLIMID después de auto- HSCT para MM y para SMD
CLcr 30 a 60 mL/min	10 mg una vez por día	5 mg una vez por día
CLcr < 30 mL/min (no requiere diálisis)	15 mg día por medio	5 mg Día por medio
CLcr < 30 mL/min (requiere diálisis)	5 mg una vez por día. Los días de diálisis, administrar la dosis después de la diálisis.	5 mg Tres veces por semana, administrar luego de la diálisis

Terapia de combinación con REVLIMID para MM: para CLcr 30 a 60 mL/min, considerar la escalada de la dosis a 15 mg después de 2 ciclos si el paciente tolera la dosis de 10 mg de lenalidomida sin toxicidad limitante de la dosis.

Terapia de mantenimiento con REVLIMID después del auto-HSCT para MM y para MCL, y SMD: basar el aumento o la disminución subsiguiente de la dosis de REVLIMID en la tolerancia al tratamiento de cada paciente (ver Posología y administración).

Terapia de combinación con Revlimid para LF o para LZM: para pacientes con CLcr 30 a 60 ml/min, considerar la escalada de la dosis de Revlimid a 15 mg después de dos ciclos si el paciente tolera la terapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud del interesado dado que no allegó en forma clara y ordenada la respuesta a cada uno de los requerimientos planteados. La información presentada no está metodológicamente organizada, con su respectiva tabla de contenido y paginación (tanto de folios como del archivo digital).

3.4.1.2. UNIRS – MICOFENOLATO DE MOFETILO

Radicado : 20201186049

Fecha : 09/10/2020

Interesado : Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica (ACONEPE)

Composición:

Cada tableta/cápsula contiene 250mg de Micofenolato de Mofetilo

Cada tableta/cápsula contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta/Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de las siguientes indicaciones para el principio activo Micofenolato de Mofetilo, tableta/cápsula concentración 250 y 500 mg de Micofenolato de Mofetilo por unidad, vía oral:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación: Síndrome nefrótico corticorresistente
Grupo etario: 2 a 18 años
Dosificación: 600mg/m² cada 12 horas. Dosis máxima de 2 gramos al día.

Indicación: Síndrome nefrótico con recaídas frecuentes y síndrome nefrótico dependiente de esteroides
Grupo etario: 2 a 18 años
Dosificación: 600mg/m² cada 12 horas. Dosis máxima de 2 gramos al día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora observa que el interesado allega como soporte, recomendaciones de guías de práctica clínica, varias series de casos y una revisión sistemática que incluyó 3 estudios clínicos controlados (ECC) y 18 estudios antes/después, que concluye que se requiere mayor evaluación, pues los resultados favorables solamente se ven en pequeños estudios no controlados.

La información allegada sugiere que es menos eficaz que ciclosporina para disminuir recaídas, pero es menos nefrotóxico, modifica en sentido favorable algunas mediciones de laboratorio, disminuye la necesidad de corticoides y algunos pacientes se pueden destetar de ciclosporina.

La Sala considera que la información allegada no permite concretar un balance beneficio-riesgo favorable, robusto para recomendar la inclusión de las indicaciones: “síndrome nefrótico corticorresistente” y “síndrome nefrótico con recaídas frecuentes y síndrome nefrótico dependiente de esteroides” en niños de 2 a 18 años en el registro sanitario de micofenolato. Sin embargo, recomienda su inclusión en la lista UNIRS para facilitar su uso cuando el especialista lo considere pertinente en estas indicaciones, particularmente cuando sea un cuadro resistente a corticoides y en los que ciclosporina fracase o produzca nefrotoxicidad.

La Sala estará atenta al surgimiento de evidencia clínica adicional que permita hacer una recomendación definitiva sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento de la referencia en las indicaciones solicitadas.

3.4.1.3. NEO QUIPENYL

Expediente : 57641
Radicado : 20211031652
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 26,3 mg de Primaquina Fosfato equivalente a 15 mg de Primaquina Base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Antipaludico, antimalarico, uso específico en casos de Plasmodium vivax como preventivo de recidias.

Contraindicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad a primaquina o a cualquiera de los ingredientes inactivos
- déficit grave de G6PD
- mujeres embarazadas
- no debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad

Precauciones o advertencias

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de g6pd antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.

- debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.

- se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.

- en caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.

- cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. Ej., el día 3 y 8). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.

- en pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.

- en todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.

Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo qt, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento

Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos. En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Reproducción

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de primaquina en el embarazo humano. Primaquina está contraindicada en mujeres embarazadas (incluso si la mujer embarazada tiene g6pd normal, es posible que el feto no).

Los datos preclínicos muestran un posible riesgo de genotoxicidad y una posible toxicidad para el desarrollo embrionario. Aunque no se han identificado consecuencias clínicas, los datos de seres humanos son escasos. Se debe informar el potencial de riesgo genotóxico a los pacientes. Los pacientes deben evitar el embarazo y se recomienda una anticoncepción adecuada durante el tratamiento y durante el periodo siguiente después del fin del tratamiento:

En mujeres tratadas capaces de quedar embarazadas, hasta la finalización de 2 ciclos ovulatorios (es decir, hasta que hayan pasado 2 menstruaciones),

En varones tratados cuyas parejas puedan quedar embarazadas, durante 3 meses.

Lactancia

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la administración de primaquina a mujeres que amamantaban a bebés con g6pd normal de más de 1 mes, se midió un nivel bajo de primaquina tanto en la leche como en el plasma del bebé (la dosis absorbida por el bebé estimada es de menos de 1 % de una dosis diaria de 0,5 mg/kg). Hay muy pocos datos de seguridad sobre lactantes.

Debido a la posibilidad de que primaquina o sus metabolitos produzcan reacciones adversas hematológicas graves en bebés lactantes, especialmente aquellos que pueden tener déficit de G6PD, se debe decidir si interrumpir la lactancia o diferir el tratamiento materno hasta el final de la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los seres humanos

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión
CO_NEOQUIPENYL_PRIMAQUINE_TAB_15MG_PI_L. Revisión: Febrero2021
allegado mediante radicado No. 20211031652

Nuevas indicaciones

Para la cura radical (prevención de la recidiva) del paludismo por *Plasmodium vivax* y *ovale*. Se deben considerar las pautas oficiales sobre el uso adecuado de especialidades farmacéuticas antipalúdicas.

Terapia adyuvante a un tratamiento esquizonticida para reducir la transmisión de la malaria ocasionada por *P. falciparum*.

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

- General

Primaquina se recomienda únicamente para la cura radical del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*, la prevención de recidivas de paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* o después de la finalización del tratamiento de supresión con fosfato de cloroquina en una zona donde *P. vivax* y *P. ovale* son endémicos.

Los pacientes que sufren un ataque de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* o que tienen glóbulos rojos parasitados deben destruir rápidamente los parásitos eritrocitarios y termine el paroxismo. A continuación, debe administrarse el fosfato de primaquina con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocitarios.

Cuando primaquina se utiliza para la prevención de los ataques primarios y las recidivas del paludismo por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* en personas que han regresado a su hogar provenientes de zonas donde estas especies de plasmodios son endémicas, generalmente se inicia durante las últimas dos semanas del tratamiento con cloroquina u otro antipalúdico adecuado, o inmediatamente después de estos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-- Adultos:

Pacientes adultos sin déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):

Para pacientes que pesan hasta 70 kg:

- Para cepas de clima templado: 1 comprimido de 15 mg (base de primaquina) al día durante 14 días.

- Para cepas de clima tropical, frecuentemente recidivantes: 2 comprimidos de 15 mg (base de primaquina); es decir, 30 mg al día durante 14 días.

Para pacientes que pesan >70 kg:

Se debe utilizar una dosis de, al menos, 30 mg al día, independientemente de la cepa, para alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg durante 14 días.

Pacientes adultos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas, que no supere una dosis unitaria de 45 mg.

Uso en Paludismo por *P. falciparum*

La primaquina es una terapia adyuvante de dosis única en el tratamiento esquizonticida de *P. falciparum*.

Pacientes adultos sin deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o con leve o moderada deficiencia de G6PDH

Una dosis única de primaquina base (objetivo 0.25 mg/kg), debe tomarse en asociación con un tratamiento esquizonticida.

La tableta puede ser dividida en dosis iguales de 7.5mg

Peso del paciente	Dosis única
20-44 Kg	Media tableta
Igual o más de 45 Kg	1 tableta

- Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos sin déficit de G6PD:

La dosis habitual es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día durante 14 días hasta alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg.

Este comprimido no es adecuado para niños que pesan menos de 15 kg o que no pueden tragar comprimidos.

El comprimido puede fraccionarse en mitades iguales de 7,5 mg.

En la tabla a continuación se muestran los regímenes posológicos recomendados, de acuerdo con el peso de los niños, según los cálculos de la dosis total.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso del paciente	Cepas de clima templado Dosis diaria durante 14 días:	Cepas tropicales, frecuentemente recidivantes Dosis diaria durante 14 días:
15-29 kg	Mitad de un comprimido	Mitad de un comprimido
30-44 kg	1 comprimido	1 comprimido
45-59 kg	1 comprimido	1,5 comprimidos
≥60 kg	1 comprimido	2 comprimidos

Pacientes pediátricos con déficit de G6PD de leve a moderado:
0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas.

Se aplica a los comprimidos ranurados de 15 mg:
Este comprimido no es adecuado para niños que pesan menos de 20 kg o que no pueden tragar comprimidos.

Peso del paciente	Dosis semanal
20-29 kg	1 comprimido
30-39 kg	1,5 comprimidos
40-49 kg	2 comprimidos
50-59 kg	2,5 comprimidos
≥60 kg	3 comprimidos

Pacientes pediátricos sin deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o con leve o moderada deficiencia de G6PDH
Una dosis única de primaquina base (objetivo 0.25 mg/kg), debe tomarse en asociación con un tratamiento esquizotónico.

Esta tableta de 15mg no es adecuada para niños con un peso menor a 20Kg o que no pueda tragar una tableta.
La tableta puede ser dividida en dosis iguales de 7.5mg

Peso del paciente	Dosis única
20-44 Kg	Media tableta
Igual o más de 45 Kg	1 tableta

Pacientes de edad avanzada
No existen estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. Debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia en las personas de edad avanzada, es necesario monitorear la eficacia (para uso en P. vivax) y las reacciones adversas.

Deficiencia hepática
La eficacia y la seguridad de primaquina no se han evaluado en pacientes con deficiencia hepática. Primaquina se metaboliza en el hígado, donde se generan los metabolitos activos, y no se sabe si la eficacia podría resultar afectada en pacientes con deficiencia hepática. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de la eficacia y de reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia hepática grave.

Deficiencia renal

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad de primaquina después de administrar dosis repetidas no se ha evaluado en pacientes con deficiencia renal. Se dispone de datos limitados después de la administración de una dosis única. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de las reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia renal grave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- Debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de G6PD antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.

Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.

Se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.

Para uso en *P. vivax/ovale*

- En caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.

- Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. ej., el día 3 y 8 para uso en *P. vivax*). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.

- En pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.

- En todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos o síntomas indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.

Uso en Paludismo por *P. falciparum*

En caso de leve o moderada deficiencia de G6PD, la decisión de prescribir primaquina debe estar basado en una evaluación de riesgo/beneficio del uso de primaquina; si la administración de primaquina es considerada, ajustar la dosis no es necesario. Cuando la

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



condición de G6PHD es desconocida y la prueba de G6PHD no está disponible, la primaquina deberá no ser usada.

En todos los pacientes, la administración concomitante de agentes hemolíticos deberá ser evitada. Los pacientes deberán ser advertidos sobre contactar al personal de salud inmediatamente si aparecen signos o síntomas que sugieran anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento para uso en P. vivax/ovale

Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos.

En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosagalactosa) no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuencia*</i>
Pérdida de hemoglobina (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Anemia hemolítica (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Metahemoglobinemia	Rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos ¹⁹	Se desconoce
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente
Arritmia cardíaca	Se desconoce
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestia epigástrica	Rara
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito ²⁰	Poco frecuente
Erupción	Rara

*Las frecuencias se calcularon en una muestra agrupada de estudios en *P. vivax/ovale* de 4132 pacientes sin déficit de G6PD

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

– Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

En pacientes con déficit de G6PD, la anemia hemolítica se produce con mucha frecuencia y puede ser grave o mortal en los pacientes con déficit grave de G6PD.

Para uso en *P. falciparum*

Cuando es usado en una sola dosis reduce la trasmisión de la malaria ocasionada por *P. falciparum* en pacientes con deficiencia de G6PHD o pre-existencia de anemia, han sido reportados casos individuales de hemoglobina baja o anemia hemolítica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los niveles de metahemoglobinemia son generalmente <10 %, pero la metahemoglobinemia puede ser grave en las personas con déficit de NADH metahemoglobina reductasa o en pacientes con otros factores de riesgo.

Se observó leucopenia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso.

– Trastornos gastrointestinales:

Los síntomas a menudo se alivian tomando el fármaco a la hora de la comida.

– Trastornos cardíacos:

La arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT se producen principalmente con dosis más altas.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en niños >4 años de edad es similar al de los adultos, con la excepción de una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para Prescribir versión**
CO_NEOQUIPENYL_PRIMAQUINE_TAB_15MG_PI_L. Revisión: Febrero2021
allegado mediante radicado No. 20211031652

Nuevas indicaciones:

Para la cura radical (prevención de la recidiva) del paludismo por Plasmodium vivax y ovale. Se deben considerar las pautas oficiales sobre el uso adecuado de especialidades farmacéuticas antipalúdicas.

Terapia adyuvante a un tratamiento esquizonticida para reducir la transmisión de la malaria ocasionada por *P. falciparum*.

Nueva dosificación:

Posología y Administración

- **General**

Primaquina se recomienda únicamente para la cura radical del paludismo por *P. vivax* y *P. ovale*, la prevención de recidivas de paludismo por *P. vivax* y *P. ovale* o después de la finalización del tratamiento de supresión con fosfato de cloroquina en una zona donde *P. vivax* y *P. ovale* son endémicos.

Los pacientes que sufren un ataque de paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* o que tienen glóbulos rojos parasitados deben destruir rápidamente los parásitos eritrocitarios y

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



termine el paroxismo. A continuación, debe administrarse el fosfato de primaquina con el fin de erradicar los parásitos exoeritrocitarios.

Cuando primaquina se utiliza para la prevención de los ataques primarios y las recidivas del paludismo por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale* en personas que han regresado a su hogar provenientes de zonas donde estas especies de plasmodios son endémicas, generalmente se inicia durante las últimas dos semanas del tratamiento con cloroquina u otro antipalúdico adecuado, o inmediatamente después de estos.

-- Adultos:

Pacientes adultos sin déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):

Para pacientes que pesan hasta 70 kg:

- Para cepas de clima templado: 1 comprimido de 15 mg (base de primaquina) al día durante 14 días.

- Para cepas de clima tropical, frecuentemente recidivantes: 2 comprimidos de 15 mg (base de primaquina); es decir, 30 mg al día durante 14 días.

Para pacientes que pesan >70 kg:

Se debe utilizar una dosis de, al menos, 30 mg al día, independientemente de la cepa, para alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg durante 14 días.

Pacientes adultos con déficit de G6PD de leve a moderado:

0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas, que no supere una dosis unitaria de 45 mg.

Uso en Paludismo por *P. falciparum*

La primaquina es una terapia adyuvante de dosis única en el tratamiento esquizonticida de *P. falciparum*.

Pacientes adultos sin deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o con leve o moderada deficiencia de G6PDH

Una dosis única de primaquina base (objetivo 0.25 mg/kg), debe tomarse en asociación con un tratamiento esquizonticida.

La tableta puede ser dividida en dosis iguales de 7.5mg

Peso del paciente	Dosis única
20-44 Kg	Media tableta
Igual o más de 45 Kg	1 tableta

- Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos sin déficit de G6PD:

La dosis habitual es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día durante 14 días hasta alcanzar una dosis total de 3,5 a 7 mg/kg.

Este comprimido no es adecuado para niños que pesan menos de 15 kg o que no pueden tragar comprimidos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El comprimido puede fraccionarse en mitades iguales de 7,5 mg.

En la tabla a continuación se muestran los regímenes posológicos recomendados, de acuerdo con el peso de los niños, según los cálculos de la dosis total.

Peso del paciente	Cepas de clima templado Dosis diaria durante 14 días:	Cepas tropicales, frecuentemente recidivantes Dosis diaria durante 14 días:
15-29 kg	Mitad de un comprimido	Mitad de un comprimido
30-44 kg	1 comprimido	1 comprimido
45-59 kg	1 comprimido	1,5 comprimidos
≥60 kg	1 comprimido	2 comprimidos

Pacientes pediátricos con déficit de G6PD de leve a moderado:
0,75 mg/kg de base de primaquina una vez a la semana durante 8 semanas.

Se aplica a los comprimidos ranurados de 15 mg:
Este comprimido no es adecuado para niños que pesan menos de 20 kg o que no pueden tragar comprimidos.

Peso del paciente	Dosis semanal
20-29 kg	1 comprimido
30-39 kg	1,5 comprimidos
40-49 kg	2 comprimidos
50-59 kg	2,5 comprimidos
≥60 kg	3 comprimidos

Pacientes pediátricos sin deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o con leve o moderada deficiencia de G6PDH
Una dosis única de primaquina base (objetivo 0.25 mg/kg), debe tomarse en asociación con un tratamiento esquizotónico.

Esta tableta de 15mg no es adecuada para niños con un peso menor a 20Kg o que no pueda tragar una tableta.

La tableta puede ser dividida en dosis iguales de 7.5mg

Peso del paciente	Dosis única
20-44 Kg	Media tableta
Igual o más de 45 Kg	1 tableta

Pacientes de edad avanzada

No existen estudios específicos en los pacientes de edad avanzada. Debido a la mayor frecuencia de disminución de la función renal, hepática o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra farmacoterapia en las personas de edad avanzada, es necesario monitorear la eficacia (para uso en P. vivax) y las reacciones adversas.

Deficiencia hepática

La eficacia y la seguridad de primaquina no se han evaluado en pacientes con deficiencia hepática. Primaquina se metaboliza en el hígado, donde se generan los metabolitos activos, y no se sabe si la eficacia podría resultar afectada en pacientes

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con deficiencia hepática. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de la eficacia y de reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia hepática grave.

Deficiencia renal

La seguridad de primaquina después de administrar dosis repetidas no se ha evaluado en pacientes con deficiencia renal. Se dispone de datos limitados después de la administración de una dosis única. Si se administra primaquina a dichos pacientes, es necesario hacer un monitoreo de las reacciones adversas, en particular en pacientes con deficiencia renal grave.

Nuevas precauciones y advertencias:

Anemia hemolítica y déficit de G6PD:

- Debido al riesgo de anemia hemolítica en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se debe hacer la prueba de G6PD antes de usar primaquina. Antes de iniciar el tratamiento, es aconsejable verificar si los pacientes presentan signos clínicos de anemia grave o analizar el nivel de hemoglobina, si es posible. En caso de anemia grave, la prueba de G6PD y el tratamiento con primaquina deben posponerse hasta la recuperación.

Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben estar conscientes del riesgo residual de hemólisis, y se debe disponer del apoyo y seguimiento médicos adecuados para controlar el riesgo hemolítico.

Se debe tener especial precaución en individuos con antecedentes personales o familiares de anemia hemolítica.

Para uso en *P. vivax*/ovale

- En caso de déficit de G6PD de leve a moderado, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina; si se considera la administración de primaquina, el régimen posológico se deberá adaptar según corresponda y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso.

- Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de recetar primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios del uso de primaquina. Se deben evaluar los factores de riesgo de déficit de G6PD o favismo; si se considera el tratamiento con primaquina, es posible que el régimen posológico deba adaptarse. Se debe verificar la hemoglobina y el hematocrito iniciales antes del tratamiento y se requiere un monitoreo hematológico cuidadoso (p. ej., el día 3 y 8 para uso en *P. vivax*). Se debe disponer del apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.

- En pacientes con G6PD normal, se recomienda realizar un examen de sangre de rutina, especialmente recuentos de glóbulos sanguíneos y determinaciones de hemoglobina durante el tratamiento.

- En todos los pacientes, se debe evitar la administración simultánea de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes con respecto a que deben interrumpir el uso de primaquina de inmediato si surgen signos o síntomas indicativos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, piel pálida, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se comuniquen con su profesional de atención médica de inmediato.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en Paludismo por *P. falciparum*

En caso de leve o moderada deficiencia de G6PHD, la decisión de prescribir primaquina debe estar basado en una evaluación de riesgo/beneficio del uso de primaquina; si la administración de primaquina es considerada, ajustar la dosis no es necesario. Cuando la condición de G6PHD es desconocida y la prueba de G6PHD no está disponible, la primaquina deberá no ser usada.

En todos los pacientes, la administración concomitante de agentes hemolíticos deberá ser evitada. Los pacientes deberán ser advertidos sobre contactar al personal de salud inmediatamente si aparecen signos o síntomas que sugieran anemia hemolítica.

Metahemoglobinemia

Es posible que primaquina cause aumento transitorio en los niveles de metahemoglobina hasta el 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con déficit de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH)-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un monitoreo cuidadoso de la sangre.

Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si surgen signos de metahemoglobinemia (como color azulado en los labios o las uñas).

Leucopenia

Se debe utilizar con precaución en pacientes con granulocitopenia establecida, como artritis reumatoide y lupus eritematoso, dado que primaquina puede causar leucopenia en esos pacientes.

Se debe evitar la administración concomitante de depresores de la médula ósea.

Interrumpir el uso de primaquina de inmediato si existe una disminución repentina del recuento de leucocitos.

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de disritmias ventriculares, hipomagnesemia o hipopotasemia no corregida, o bradicardia (<50 lpm) y, durante la administración concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT (consulte las secciones 6, 9 y 10).

Genotipo CYP2D6 y fracaso del tratamiento para uso en *P. vivax/ovale*

Según datos no clínicos, la actividad de primaquina probablemente dependa de la formación de metabolitos de CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo de CYP2D6 posiblemente se asocie a variabilidad en la respuesta clínica a primaquina.

En escasos datos clínicos se informaron tasas más elevadas de fracaso del tratamiento en los pacientes con estado de metabolizadores lentos o intermedios de CYP2D6 que en los pacientes con estado de metabolizadores normales/rápidos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de fracaso terapéutico, después de verificar el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, es posible que sea útil que reconsidere el posible uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y que evalúe al paciente en cuanto a su estado de CYP2D6, si es factible. En el caso de los metabolizadores lentos de CYP2D6, se debe considerar el tratamiento alternativo.

Advertencias relacionadas a excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosagalactosa) no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS):

Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente $\geq 1\%$ y $< 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuencia*</i>
Pérdida de hemoglobina (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Anemia hemolítica (en pacientes sin déficit de G6PD)	Rara
Metahemoglobinemia	Rara
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Mareos ¹⁹	Se desconoce
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Prolongación del intervalo QT	Poco frecuente
Arritmia cardíaca	Se desconoce
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestia epigástrica	Rara
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Prurito ²⁰	Poco frecuente
Erupción	Rara

*Las frecuencias se calcularon en una muestra agrupada de estudios en *P. vivax/ovale* de 4132 pacientes sin déficit de G6PD

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

– Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con déficit de G6PD, la anemia hemolítica se produce con mucha frecuencia y puede ser grave o mortal en los pacientes con déficit grave de G6PD.

Para uso en *P. falciparum*

Cuando es usado en una sola dosis reduce la transmisión de la malaria ocasionada por *P. falciparum* en pacientes con deficiencia de G6PDH o pre-existencia de anemia, han sido reportados casos individuales de hemoglobina baja o anemia hemolítica.

Los niveles de metahemoglobinemia son generalmente <10 %, pero la metahemoglobinemia puede ser grave en las personas con déficit de NADH metahemoglobina reductasa o en pacientes con otros factores de riesgo.

Se observó leucopenia en pacientes con artritis reumatoide o lupus eritematoso.

– Trastornos gastrointestinales:

Los síntomas a menudo se alivian tomando el fármaco a la hora de la comida.

– Trastornos cardíacos:

La arritmia cardíaca y la prolongación del intervalo QT se producen principalmente con dosis más altas.

Población pediátrica

El perfil de seguridad en niños >4 años de edad es similar al de los adultos, con la excepción de una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales.

3.4.1.4. TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20156998
Radicado : 20211034736
Fecha : 25/02/2021
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada dosis contiene 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

Indicaciones: (Del Registro)

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada., Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio,

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211034736
- Información para Prescribir versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211034736

Nuevas indicaciones:

Asma

Trelegy Ellipta está indicado para el tratamiento de mantenimiento de asma.

EPOC

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada. Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Ellipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Eliipta es:

Una inhalación de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Una dosis inicial de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos debe considerarse para los pacientes que requieren una dosis baja a mediana del corticosteroide inhalado en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Eliipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Eliipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Niños y adolescentes

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para la indicación de EPOC en este producto.

ASMA y EPOC

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides.

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa la dosis máxima es 100/62.5/25 microgramos

Nuevas advertencias y precauciones:

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Eliipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma o una exacerbación aguda en EPOC para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma o EPOC no deben suspender la terapia con Trelegy Eliipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Eliipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Posología y método de administración).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase Reacciones adversas). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerarse cuando se prescriba Trelegy Eliipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Eliipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

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

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III y tres estudios clínicos de EPOC fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Eliipta (ver tabla 1). En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 5,589 sujetos adultos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
	Infección de las vías urinarias	
Infección viral de las vías respiratorias		
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos cardiacos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	
Trastornos gastrointestinales	Disfonía	Común
	Estreñimiento	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Boca seca	Poco común
	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
Fracturas		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones especiales para su uso)

EPOC

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV1 post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Elipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron hospitalización se presentaron en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Elipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Elipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Elipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV1 post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Elipta (n = 4,151), 7% para furoato de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Eliipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Eliipta es comparable con aquella observada con 100/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Eliipta 100/62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue de 2% en el grupo de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue <1% para todos los grupos. No hubo eventos de neumonía fatal.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Nuevas interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Eliipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de Trelegy Eliipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para la combinación furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol en la indicación “tratamiento de mantenimiento de asma”, el interesado debe allegar información clínica adicional que despeje las dudas en torno a desenlaces importantes, tales como, la tasa anual de exacerbaciones y los cuestionarios de control del asma (ACQ-7 y E-RS), por cuanto en el estudio no se observan diferencias significativas con respecto al comparador (tasa anual de exacerbaciones) o éstas son pequeñas (ACQ-7 y E-RS), siendo estos desenlaces importantes, adicionales a los cambios en el volumen espiratorio forzado en un segundo, para hacer un adecuado balance beneficio-riesgo del producto en la indicación propuesta.

3.4.1.5. BRILINTA® 60 mg

Expediente : 20097742
Radicado : 20211035877
Fecha : 26/02/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60 mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Brilinta 60 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (im ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes. Sangrado patológico activo. Antecedentes de hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones:

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de brilinta® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

" pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



" pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [aine], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de brilinta®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de brilinta® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado. Dado que la coadministración de brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor viia recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con brilinta®.

Cirugía

" antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.

" debido a la unión reversible de brilinta®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio offset, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (iap) conseguida con brilinta® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.

" en los pacientes del estudio plato sometidos a una intervención de revascularización coronaria, brilinta® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con brilinta®.

" si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con brilinta® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con sca y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con brilinta® hasta por 12 meses (estudio plato).

En pegasus, no se incluyeron pacientes con historia de im y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con brilinta® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. Brilinta® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarritmia

Una supervisión del ecg con el monitor de holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarritmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase iii que evaluaron la seguridad y eficacia de brilinta, los eventos bradiarritmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y aas). , los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de brilinta®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con brilinta®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva,

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con brilinta® debe ser suspendido.

Otros

Dado que en el estudio plato se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de asa y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de asa elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de brilinta® con inhibidores potentes de la forma cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a brilinta®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardiacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión PP Clave 1-2021 Doc ID-003885881 Versión 5.0
Fecha de preparación febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211035877

Nuevas indicaciones

BRILINTA® 60 mg está indicada para la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Nueva dosificación / grupo etario:

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de BRILINTA®, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día. Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado descontinuar la administración de BRILINTA®.

Los pacientes que estén tomando BRILINTA®, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con BRILINTA® 60 mg dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben descontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar BRILINTA®, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con BRILINTA® 90 mg dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos. Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarria

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

- Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA® (véase la sección 4.8). Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor. Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES). Para más información sobre esos estudios, véase la sección 5.1.

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^l
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	



Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema
- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186		valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%		
PLATO- Categorías de sangrado					
Variable principal de seguridad					
Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	1.04 (0.95, 1.13)	11.2		0.4336
Variabes secundarias					
PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	1.03 (0.90, 1.16)	5.8		0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6		0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8		0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3		0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3		<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI					
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7		0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9		0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a**

Desenlaces de seguridad	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		Valor p
	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA solo.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.



En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no muestra un balance riesgo favorable por cuanto el estudio de soporte THALES si bien evidencia una modesta disminución de nuevo evento cerebrovascular trombótico en los 30 días siguientes (ACV 5.1 vs 6.3%; $p=0.008$); sin embargo, no evidencia una diferencia favorable en la evaluación de discapacidad con respecto al placebo (Escala Modificada Rankin: 23.8 vs 24.1%; $p=0.613$) y sí una mayor tendencia a riesgo de morir (0.6 vs 0.5%; $p=0.264$) al parecer dirigida por un incremento en el riesgo de sangrado moderado y severo (0.7% vs 0.2%; $p=0.001$); incremento en el riesgo de sangrado intracerebral o sangrado fatal (0.4 vs 0.1%, $p=0.005$), aumento de la suspensión prematura permanente por sangrado (2.8 vs 0.6%; $p<0.001$). El interesado debe allegar información clínica adicional robusta que permita justificar adecuadamente la indicación de Ticagrelor en la indicación: "Prevención de evento cerebrovascular en pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio".

3.4.1.6. BRILINTA® 90 mg

Expediente : 20039341
Radicado : 20211035880
Fecha : 26/02/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 90 mg de Ticagrelor

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Brilinta® está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (asa) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento st), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad al ticagrelor o a alguno de los excipientes. Hemorragia patológica activa. Antecedentes de hemorragia intracraneana. Insuficiencia hepática grave.
Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de brilinta® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, brilinta® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



" pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada). Brilinta® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.

" pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [aine], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de brilinta®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de brilinta® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado. Dado que la coadministración de brilinta® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas. El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor viia recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con brilinta®.

Cirugía

Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con brilinta®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.

Debido a la unión reversible de brilinta®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio offset, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (iap) conseguida con brilinta® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.

En los pacientes del estudio plato sometidos a una intervención de revascularización coronaria, brilinta® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con brilinta®.

Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con brilinta® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con sca y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con brilinta® hasta por 12 meses (estudio plato).

En pegasus, no se incluyeron pacientes con historia de im y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con brilinta® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. Brilinta® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarria

Una supervisión del ecg con el monitor de holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase iii que evaluaron la seguridad y eficacia de brilinta, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y aas). , los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de brilinta®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con brilinta®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con brilinta® debe ser suspendido.

Otros

Dado que en el estudio plato se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de asa y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de asa elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de brilinta® con inhibidores potentes de la forma cyp3a4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a brilinta®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con brilinta® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con brilinta® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para Prescribir versión PP Clave 1-2021 Doc ID-003885881 Versión 5.0
Fecha de preparación febrero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211035880

Nuevas indicaciones

BRILINTA® está indicado para ser coadministrado con Ácido Acetil Salicílico (ASA) para la prevención de episodios aterotrombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Brilinta® 90 mg está indicado para la prevención de evento cerebrovascular en pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT).

Nueva dosificación / grupo etario:

En pacientes con Síndromes coronarios agudos, el tratamiento con BRILINTA® debe iniciarse con una dosis de carga única de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y continuarse con una dosis de 90 mg dos veces al día.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento se recomienda durante 12 meses como mínimo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar BRILINTA® (véase sección 5.1). Después de un año, los pacientes a quienes se les inició la dosis de 90 mg dos veces al día pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

En pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT), iniciar BRILINTA con una dosis única de carga de 180 mg (dos tabletas de 90 mg) y después continúe el tratamiento con 90 mg dos veces al día por 30 días.

Los pacientes que estén tomando BRILINTA® también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-100 mg, a menos que esté específicamente contraindicada. Se recomienda una dosis de carga inicial de ASA para pacientes con SCA, evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT)

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de BRILINTA® deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos. Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.

- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía.

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave

Pacientes con un riesgo elevado de bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. Los eventos bradiarrítmicos han sido reportados en la fase de postcomercialización. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

- Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA® (véase la sección 4.8). Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor. Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA®.

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES). Para más información sobre esos estudios, véase la sección 5.1.

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1.000$), muy raras (menor $1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ^d
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios,</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>torácicos y mediastinales</i>			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
<i>Trastornos del sistema reproductivo y del seno</i>			Sangrado del sistema reproductivo ^j
<i>Investigaciones</i>		Creatinina sérica aumentada ^a	
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos</i>		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo ó dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l i.e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®.

Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- Trastornos sanguíneos: púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema nervioso: Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186		valor <i>p</i>
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%		
PLATO- Categorías de sangrado					
Variable principal de seguridad Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	1.04 (0.95, 1.13)	11.2		0.4336
VARIABLES SECUNDARIAS PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	1.03 (0.90, 1.16)	5.8		0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6		0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8		0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3		0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3		<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI					
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7		0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9		0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥ 4 unidades de glóbulos rojos transfundidos,

T

PLATO Otro sangrado Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

- Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.
- Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

- Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor ($n=27$ sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel ($n=14$ sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales. No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor <i>p</i>
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				
TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor : Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor : Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera presores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos.

Otro PLATO Mayor : Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor : Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

- Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a**

Desenlaces de seguridad	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		Valor p
	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA solo.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio. Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.



En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no muestra un balance riesgo favorable por cuanto el estudio de soporte THALES si bien evidencia una modesta disminución de nuevo evento cerebrovascular trombótico en los 30 días siguientes (ACV 5.1 vs 6.3%; $p=0.008$); sin embargo, no evidencia una diferencia favorable en la evaluación de discapacidad con respecto al placebo (Escala Modificada Rankin: 23.8 vs 24.1%; $p=0.613$) y sí una mayor tendencia a riesgo de morir (0.6 vs 0.5%; $p=0.264$) al parecer dirigida por un incremento en el riesgo de sangrado moderado y severo (0.7% vs 0.2%; $p=0.001$); incremento en el riesgo de sangrado intracerebral o sangrado fatal (0.4 vs 0.1%, $p=0.005$), aumento de la suspensión prematura permanente por sangrado (2.8 vs 0.6%; $p<0.001$). El interesado debe allegar información clínica adicional robusta que permita justificar adecuadamente la indicación de Ticagrelor en la indicación: "Prevención de evento cerebrovascular en pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio".

3.4.1.7. SECNIZOL® 2 G

Expediente : 20137196
Radicado : 20211037055
Fecha : 01/03/2021
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición:
Cada sachet contiene 2 g de Secnidazol Anhidra Pellets

Forma farmacéutica: Granulos

Indicaciones: (Del Registro)

Vaginosis Bacteriana

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los derivados de imidazol o a cualquier componente de este medicamento. Lactancia.

Precauciones: el consumo de bebidas alcohólicas debe evitarse durante el tratamiento con secnidazol. Evitar la administración en pacientes con un historial de discrasias sanguíneas. Advertencias: no administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso, suspenda definitivamente la lactancia. Enfermedades del sistema nervioso central.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones

Tricomoniasis, Amebiasis, Giardiasis

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones: Evitar la administración en pacientes con un historial de discrasias sanguíneas. Advertencias: no administrar durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso, suspenda definitivamente la lactancia. Enfermedades del sistema nervioso central.

Nuevas interacciones:

El secnidazol pueden interferir en el metabolismo de la warfarina y puede producir aumento del tiempo de sangría (Tiempo de Protrombina) y aumenta el riesgo de sangrado, se asocia con aumento de la toxicidad potencial al Litio. El fenobarbital, la fenitoína y la Rifampicina disminuyen la vida media plasmática del secnidazol. La tetraciclina puede inhibir los efectos de los nitroimidazoles en general.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que se debe mantener en precauciones y advertencias e interacciones la restricción del consumo de alcohol en concomitancia con el uso de secnidazol.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el ajuste de indicaciones como lo solicita el interesado:

Nuevas indicaciones

Tricomoniasis, Amebiasis, Giardiasis

3.4.1.8. NINLARO® 2.3 MG

Expediente : 20123410
Radicado : 20211041504
Fecha : 05/03/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,29 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 2,3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y $< 1%$ de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041504

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041504

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa, la información allegada no soporta la ampliación de la indicación, dado que:

Allega como soporte un análisis de subgrupo del estudio pivotal TOURMALINE-MM1 en el cual no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida libre de progresión (PFS) en los pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido una línea de tratamiento.

Presenta resultados de seguimiento de 4 cohortes en vida real, de los cuales es posible confirmar información sobre efectos adversos, pero no aportan información que permita aclarar las incertidumbres en relación con la eficacia.

Los datos de sobrevida global (OS) son inmaduros y no se han encontrado diferencias en calidad de vida ni en tercera ni en segunda línea de tratamiento.

Por lo anterior, la Sala considera prudente esperar los resultados maduros de sobrevida del estudio TOURMALINE-MM1 que permitan ver las ventajas de la asociación en la indicación propuesta, para realizar un balance beneficio-riesgo adecuado.

3.4.1.9. NINLARO® 3 MG

Expediente : 20147970
Radicado : 20211041513
Fecha : 05/03/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 4,3 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< 0 = 10000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< 0 = 5000/\text{mm}^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1\%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y $< 1\%$ de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041513
- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041513

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa, la información allegada no soporta la ampliación de la indicación, dado que:

Allega como soporte un análisis de subgrupo del estudio pivotal TOURMALINE-MM1 en el cual no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida libre de progresión (PFS) en los pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido una línea de tratamiento.

Presenta resultados de seguimiento de 4 cohortes en vida real, de los cuales es posible confirmar información sobre efectos adversos, pero no aportan información que permita aclarar las incertidumbres en relación con la eficacia.

Los datos de sobrevida global (OS) son inmaduros y no se han encontrado diferencias en calidad de vida ni en tercera ni en segunda línea de tratamiento.

Por lo anterior, la Sala considera prudente esperar los resultados maduros de sobrevida del estudio TOURMALINE-MM1 que permitan ver las ventajas de la asociación en la indicación propuesta, para realizar un balance beneficio-riesgo adecuado.

3.4.1.10. NINLARO® 4 MG

Expediente : 20147921
Radicado : 20211041518
Fecha : 05/03/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 5,7 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 4 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia con ixazomib con mínimos de plaquetas que ocurren usualmente entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a la línea base para el inicio del siguiente ciclo. El 3% de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 1% de los pacientes en el régimen placebo presentaron un recuento de plaquetas $< o = 10000/mm^3$ durante el tratamiento. Menos del 1% de los pacientes en ambos regímenes presentó un recuento de plaquetas $< o = 5000/mm^3$ durante el tratamiento. La trombocitopenia llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en $< 1%$ de los pacientes en el régimen de ixazomib y el 2% de los pacientes en el régimen placebo. La trombocitopenia no conllevó un aumento en eventos hemorrágicos ni transfusiones de plaquetas. Monitorear los recuentos de plaquetas al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Considerar un monitoreo más frecuente durante los tres primeros ciclos según la información de producto de la lenalidomida. Controlar la trombocitopenia con modificaciones de dosis y transfusiones de plaquetas, según las directrices médicas estándares.

Toxicidades gastrointestinales

Se han informado diarrea, náuseas y vómitos con ixazomib, con necesidad ocasional de uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de apoyo. La diarrea llevó a la discontinuación de una o más de los tres medicamentos en el 1% de los pacientes en el régimen de ixazomib y $< 1%$ de los pacientes en el régimen placebo. Ajustar la administración en caso de síntomas severos (grados 3-4)

Embarazo

Ixazomib puede causar daño fetal cuando se le administra a una embarazada, con base en el mecanismo de acción y los hallazgos en animales. A las mujeres en edad fértil se les debe orientar que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se usa durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras lo está tomando, se le debe informar a la paciente sobre los peligros potenciales para el feto. Orientarles a las mujeres en edad fértil que debe usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a la dosis final. Las mujeres que usen anticonceptivos hormonales deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad con ixazomib. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de grados 3 ó 4.

Encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (pres, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. Pres es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnóstico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con pres.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041518
- Información para Prescribir versión IPP e Inserto basado en el CCDS versión 4.1 allegado mediante radicado No. 20211041518

Nuevas indicaciones

NINLARO en combinación con Lenalidomida y Dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la solicitud de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa, la información allegada no soporta la ampliación de la indicación, dado que:

Allega como soporte un análisis de subgrupo del estudio pivotal TOURMALINE-MM1 en el cual no se evidencia una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida libre de progresión (PFS) en los pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido una línea de tratamiento.

Presenta resultados de seguimiento de 4 cohortes en vida real, de los cuales es posible confirmar información sobre efectos adversos, pero no aportan información que permita aclarar las incertidumbres en relación con la eficacia.

Los datos de sobrevida global (OS) son inmaduros y no se han encontrado diferencias en calidad de vida ni en tercera ni en segunda línea de tratamiento.

Por lo anterior, la Sala considera prudente esperar los resultados maduros de sobrevida del estudio TOURMALINE-MM1 que permitan ver las ventajas de la asociación en la indicación propuesta, para realizar un balance beneficio-riesgo adecuado.

3.4.1.11. INMUNOPRIN® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19942618
Radicado : 20211048669
Fecha : 15/03/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Talidomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Manejo de la reacción lepromatosa aguda (eritema nodoso leproso), enfermedad aftosa recurrente y síndrome de behcet. Alternativo en el tratamiento del mieloma múltiple como segunda o tercera línea de rescate como terapia única o combinada con melfalan o doxorubicina en el tratamiento de mieloma múltiple.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Teniendo en cuenta las características altamente teratogénicas del producto (categoría x), éste será de prescripción exclusiva por el especialista con firma de consentimiento informado sobre el uso de un sistema de contracepción seguro mientras se emplea el medicamento y su distribución se hará exclusivamente por el laboratorio. Hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado absolutamente en el embarazo, mujeres en edad fértil, en pacientes que cursan o se sospechan patologías hematológicas como leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. Precaución en pacientes que deben tener ánimo vigilante. La talidomida es teratogénica en humanos. Aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo arterial, incluyendo infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares en adición al riesgo de tromboembolismo venoso, ya establecido. Se deben tomar precauciones con el fin de minimizar los factores de riesgo para eventos tromboembólicos, tales como: fumar, hipertensión e hiperlipidemia. Riesgo de presentación de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos.

Advertencias y precauciones: antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis b. En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de vhb. Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis b. Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral. Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

"dosificación de poblaciones especiales: la dosis inicial de talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día. La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50 % (0,1 mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > 50 lm/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ minuto) en pacientes mayores de 75 años. Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.

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

Nuevas indicaciones:

Manejo de la reacción lepromatosa aguda (eritema nodoso leproso), enfermedad aftosa recurrente y síndrome de Behcet.

Manejo en Mieloma Múltiple, como primera línea en combinación de tripleta con esteroide y con un agente alquilante o con un inhibidor de proteosoma (esquemas VTD, MPT, VCD).

Alternativo en líneas subsiguientes en combinación con agente alquilante, doxorubicina o anticuerpo antiCD38.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado propone una indicación general que incluye diversas posibles asociaciones, condiciones de paciente y etapas de tratamiento en mieloma múltiple que no están soportados de manera específica en los estudios clínicos presentados.

El interesado debe presentar la información clínica de manera organizada y específica para cada una de las indicaciones posible incluidas en la propuesta inicial, tales como:

- En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con ciclofosfamida (u otros alquilantes) y corticosteroide.
- En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con bortezomib y prednisona (corticosteroide)
- En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con carfilzomib y prednisona (corticosteroide)

3.4.1.12. DECAPEPTYL 3,75 mg

Expediente : 60042
Radicado : 20201163315
Fecha : 13/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial Triptorelina Pamoato 5,2 mg equivalente a 3,75 mg de Triptorelina Base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. Endometriosis y miomas uterinos. Pubertad precoz.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, obstrucción uretral, metástasis espinal y embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315
- Información para Prescribir versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315

Nuevas indicaciones:

En los hombres:

- Cáncer de próstata

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento del cáncer de próstata También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

En las mujeres:

- Endometriosis
- Fibromas uterinos
- Infertilidad femenina: Supresión hipofisiaria integral en el marco de la procreación medica asistida.
- Cáncer de mama

Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, del cáncer de mama en estadio inicial hormono-sensible en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se han confirmado premenopáusicas tras la finalización de la quimioterapia.

En los niños:

- Pubertad precoz central
- Tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

Nueva dosificación / grupo etario:

Cáncer de próstata

En cáncer de próstata la posología habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl 3,75 mg una vez cada 4 semanas ó de 11,25 mg una vez cada 12 semanas. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

Los preparados Decapeptyl 3,75 mg y 11,25 mg sólo deben ser utilizados por médicos o personal médico.

El sitio de inyección debe modificarse periódicamente.

Endometriosis

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl 3.75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo. En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses.

Infertilidad femenina

El régimen habitual se basa en la inyección intramuscular de un frasco ampolla de Decapeptyl 3,75 mg a partir del segundo día del ciclo.

La asociación con gonadotropinas se inicia después de la sensibilización hipofisiaria cuando los niveles en sangre de gonadotropinas y de estrógenos son consistentes con la regulación descendente de la hipófisis y supresión ovárica (generalmente alrededor del día 15 del ciclo).

Cáncer de mama

Una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Triptorelina se debe iniciar tras finalizar la quimioterapia, una vez se ha confirmado el estado premenopáusico.

El tratamiento con triptorelina se debe iniciar al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones).

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada cuatro semanas ó de 11,25 mg cada 12 semanas.

Su médico decidirá cuándo debe interrumpirse el tratamiento (normalmente cuando tenga de 12 a 13 años, en el caso de niñas y a los 13-14 años en niños).

Control del tratamiento

Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Mujeres: Se debe descartar un embarazo antes de comenzar el tratamiento

Endometriosis

Es previsible una mejora de los síntomas (por ej.: dismenorrea, dispareunia, tenesmo, dolores pélvicos) durante el tratamiento. Ante la necesidad, el seguimiento terapéutico puede basarse en las constantes biológicas habituales (E2, progesterona).

La reproducción asistida

Se requieren exámenes biológicos y endocrinológicos regulares con controles de ultrasonido durante la reproducción asistida. En casos de estimulación ovárica excesiva, reduzca o interrumpa la ingesta de gonadotropinas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de mama

Durante el tratamiento con el inhibidor de la aromatasas, no se debe suspender la administración de triptorelina, a fin de evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de DECAPEPTYL en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con DECAPEPTYL debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad. No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas. Insuficiencia hepática y renal: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para triptorelina en la indicación “infertilidad femenina: Supresión hipofisiaria integral en el marco de la procreación médica asistida”, el interesado debe allegar estudios clínicos de eficacia y seguridad de triptorelina pamoato en el manejo de la infertilidad femenina (reproducción asistida), dado que la información allegada en el estudio DEB-02-TRI-01 es insuficiente para concluir sobre el balance riesgo-beneficio para la indicación, puesto que se trata de un estudio comparativo de diferentes sales de triptorelina.

Adicionalmente, en la información presentada, la cual se encontraba desorganizada, no se evidenció un estudio del producto en esta indicación.

3.4.1.13. DOXOPEG ® 2 MG/ML

Expediente : 19969115
Radicado : 20201163316
Fecha : 13/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 2 mg de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre

Contraindicaciones: (Del Registro)

Cardiopatía e insuficiencia miocárdica, depresión de la médula ósea, 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 indicaciones
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163316
- Información para Prescribir versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163316

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre.

En combinación con Bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163316**
- **Información para Prescribir versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163316**

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico, tumor de wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre.

En combinación con Bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. UNIRS - TOCILIZUMAB

Radicado : 20201095935

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 01/06/2020

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Infectología (ACIN)

Composición: Cada mL contiene 20 mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tocilizumab, solución inyectable concentración 20 mg de Tocilizumab por mL, vía intravenosa:

Indicación: Tratamiento de enfermedad grave por SARS-CoV-2. Tormenta de citoquinas.

Grupo etario: Adultos

Dosificación: 8 mg/Kg (dosis máxima de 800 mg), como máximo 3 dosis con intervalo de 8 a 12 horas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que ésta corresponde a estudios clínicos no controlados, algunos retrospectivos y de poca casuística, otros no publicados, incluso algunas guías recomiendan el uso de tocilizumab solo en el contexto de ensayos clínicos; el análisis del conjunto de información presentada sobre el balance beneficio/riesgo no permite dar un concepto favorable para su uso en esta indicación.

La Sala considera que la evidencia presentada para la indicación propuesta es insuficiente y que tocilizumab, en el contexto actual de la pandemia por COVID-19, debe utilizarse en el ámbito de ensayos clínicos para aportar mayor información que contribuya a subsanar las incertidumbre sobre eficacia y seguridad en la indicación propuesta, recomendación que se encuentra en consonancia con los mencionado por otras agencias de referencia, guías de manejo internacionales y la Organización Mundial de la Salud.

Si bien, el racionamiento fisiopatológico-farmacológico es plausible, la evidencia clínica disponible muestra resultados inconsistentes, lo cual no permite hacer un balance beneficio-riesgo favorable de tocilizumab en el “tratamiento de enfermedad grave por SARS-CoV-2”

Algunas guías de tratamiento hacen una recomendación condicional en un subgrupo de pacientes, pero reconocen que la evidencia que soporta un posible beneficio es de baja certidumbre.

Llama la atención a la Sala que, transcurrido más de un año de pandemia, con millones de pacientes infectados y muchos de ellos complicados, no se disponga de información clínica contundente que permita resolver todas las incertidumbres mencionadas.

Con base en lo anterior, la Sala considera que no es pertinente recomendar la inclusión de la indicación “tratamiento de enfermedad grave por SARS-CoV-2. Tormenta de citoquinas” para el producto tocilizumab. La Sala estará atenta al surgimiento de evidencia clínica adicional que permita hacer una recomendación definitiva sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento de la referencia en las indicaciones solicitadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.2 LUCENTIS® 10 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191047959 / 20191191630 / 20201194452
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial con 0.23 mL contiene 2.3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- la disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- la disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- la disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020033569 de 6 de Octubre de 2020 de 2020, con el fin de:

- Revocar el artículo segundo de la Resolución No. 2020033569 del 6 de Octubre del 2020.
- Como consecuencia de lo anterior se apruebe la solicitud de nueva indicación y dosificación, el Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión de 23 de Octubre 2018, para el producto LUCENTIS® 10 MG /ML SOLUCION INYECTABLE a favor de Novartis Pharma AG con domicilio en Suiza.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.2, dado que la argumentación del interesado no desvirtúa los planteamientos de la Sala. La Sala encuentra que la evidencia allegada demuestra que ranibizumab mejora las alteraciones estructurales en la retinopatía del prematuro, sin embargo, parece estar asociado a mayores tasas de recaídas, necesidad de retratamientos con los riesgos que ello conlleva; adicionalmente, la posología aún no parece claramente definida, por lo que es necesario esperar a disponer de evidencia clínica adicional que permita evaluar los efectos a más largo plazo, especialmente en la función visual y el neurodesarrollo, además de lo estructural y anatómico.

3.4.2.3. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20211033495 / 20211050364
Fecha : 16/03/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos

Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.

Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión NPI NA del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211050364
- Información para Prescribir versión NPI NA del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211050364
- Declaración Sucinta versión NSS NA v2.7 del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211033495

Nuevas indicaciones:

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Nueva dosificación:

Posología y administración:

Posología:

Psoriasis en placas:

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1** Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax):

Espondilitis anquilosante (EA):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepática:

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):
No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración:

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas:

Pacientes adultos:

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).



Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹

Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados:

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones:

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad:



En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia:

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica:

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica):

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones).

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

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

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión NPI NA del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211050364**
- **Información para Prescribir versión NPI NA del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211050364**
- **Declaración Sucinta versión NSS NA v2.7 del 24 de Noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211033495**

Nuevas indicaciones:

Psoriasis en placas:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes mayores de 6 años que son candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Artritis psoriásica:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a agentes antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial (EspAax) con o sin daño radiográfico:

Espondilitis anquilosante (EA)/ EspAax con daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti TNF alfa u otros modificadores de la enfermedad (DMARDs, por su sigla en inglés).

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr) / EspAax sin daño radiográfico:

Cosentyx (secukinumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación, demostrados mediante elevación de la PCR y RNM, quienes no hayan tenido respuesta al tratamiento con AINEs.

Nueva dosificación:

Posología y administración:

Posología:

Psoriasis en placas:

Pacientes adultos

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada se basa en el peso corporal (Tabla 1) y se administra mediante inyección subcutánea inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento (cada 4 semanas). Cada dosis de 75 mg se administra como una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra como una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada de secukinumab para la psoriasis en placas en pacientes pediátricos

Peso corporal en el momento de la administración	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg (*puede aumentarse a 150 mg)
≥50 kg	150 mg (*puede aumentarse a 300 mg)

** Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional con la dosis más alta.*

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial (EspAax):

Espondilitis anquilosante (EA):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

Cada dosis de 300 mg se administra como una inyección subcutánea de 300 mg o repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr):

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea cada mes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para todas las indicaciones anteriores, los datos disponibles sugieren que una respuesta clínica se alcanza normalmente en las 16 semanas de tratamiento. Se debe considerar interrumpir el tratamiento en los pacientes que no han mostrado respuesta a las 16 semanas de tratamiento. Algunos pacientes con una respuesta parcial al inicio, pueden mejorar posteriormente con un tratamiento continuado de más de 16 semanas.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal o hepática:

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 6 años con psoriasis en placas.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento para otras indicaciones en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración:

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx o bien puede hacerlo un cuidador, después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes o a sus cuidadores a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Para los pacientes que reciban la dosis de 75 mg, debe utilizarse la jeringa precargada de 75 mg/0,5 ml.

Las instrucciones completas figuran en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones

Cosentyx puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos se han observado infecciones en pacientes que recibían Cosentyx. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas.

Se debe tener cautela si se contempla el uso de Cosentyx en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar al paciente que consulte al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir Cosentyx hasta que se haya resuelto la infección.

Durante los ensayos clínicos no se ha notificado una mayor propensión a la tuberculosis. Aun así, Cosentyx no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. En los pacientes con tuberculosis latente se debe considerar la conveniencia de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se debe tener cautela al prescribir Cosentyx a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII; p. ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) activa, pues se han observado agudizaciones de la EII, a veces graves, en los grupos de Cosentyx y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con EII activa que reciben Cosentyx deben ser objeto de una observación estrecha.

Reacciones de hipersensibilidad

En ensayos clínicos se han observado casos esporádicos de reacciones anafilácticas en pacientes tratados con Cosentyx. Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de Cosentyx e iniciar el tratamiento adecuado.

Individuos alérgicos al látex (jeringa o pluma precargada de 1 ml y jeringa precargada de 0,5 ml)

Los capuchones extraíbles de la jeringa o pluma precargada de 1 ml y de la jeringa precargada de 0,5 ml de Cosentyx contienen un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de Cosentyx en individuos alérgicos al látex.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

Los pacientes tratados con Cosentyx pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de Cosentyx y del grupo del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos dirigidos contra tales vacunas. Los datos indican que Cosentyx no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de comenzar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas indicadas para la edad conforme a las pautas vigentes de vacunación.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil toxicológico:

Más de 18 000 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 30 565 años-paciente.

De estos pacientes, más de 11 500 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas:

Pacientes adultos:

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos sobre psoriasis (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis¹



Reacciones adversas	Secukinumab		Placebo (N = 694) n (%)	Categoría de frecuencia ²
	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas.				
2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Pacientes pediátricos

Se ha evaluado la seguridad de Cosentyx en dos estudios de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero se trató de un estudio con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, en el que participaron 162 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas severa. El segundo fue un estudio sin enmascaramiento, en el que participaron 84 pacientes de entre 6 y menos de 18 años con psoriasis en placas moderada o severa. El perfil toxicológico notificado en estos estudios concordó con el perfil toxicológico informado en los pacientes adultos con psoriasis en placas.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados:

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones
Candidiasis mucocutánea

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Pacientes adultos

Infecciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad:

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia:

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumábcos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumábcos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica:

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica):

Cosentyx se estudió en tres ensayos comparativos con placebo efectuados en 816 pacientes con espondilitis anquilosante (544 recibieron Cosentyx y 272, placebo). La mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab fue de 469 días en el estudio AS1, 460 días en el estudio AS2 y 1142 días en el estudio AS3. También se estudió Cosentyx en un ensayo comparativo con placebo para el tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica en 555 pacientes (369 tratados con Cosentyx y 186 tratados con placebo) que sumaron una exposición de 588 años paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 395 días). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no

Acta No. 10 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



radiográfica) que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Nuevas interacciones:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Cosentyx.

En un estudio realizado en sujetos con psoriasis en placas no se observó interacción alguna entre el secukinumab y el midazolam (sustrato de la CYP3A4).

Cosentyx se ha coadministrado con metotrexato (MTX) y/o con corticoesteroides en estudios sobre artritis (incluidas la artritis psoriásica y la espondiloartritis axial sin que se observaran interacciones.

3.4.2.4. TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20211039211
Fecha : 3/03/2021
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial de 20 ml contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Tecentriq® en combinación con Cotellic® y Zelboraf® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación V600 de la cinasa BRAF (BRAF V600)

Nueva dosificación / grupo etario:

Melanoma

Tecentriq en combinación con Cotellic y Zelboraf

La dosis recomendada de Tecentriq es 840 mg administrados mediante infusión i.v. cada 2 semanas, con Cotellic y Zelboraf. Antes de recibir Tecentriq, los pacientes deben completar primero un ciclo de tratamiento de 28 días con Cotellic y Zelboraf.

La selección de los pacientes para el tratamiento se basará en la presencia de un melanoma con una mutación BRAF V600 confirmada mediante una prueba validada.

Duración del tratamiento

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para atezolizumab en combinación con Cotellic® y Zelboraf® para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación V600 de la cinasa BRAF (BRAF V600), el interesado debe:

Allegar información más actualizada del estudio en curso (IMspire150) que muestre datos maduros de sobrevida global para tener más elementos de juicio a la hora de ponderar el balance de eficacia y seguridad, teniendo en cuenta que la asociación triple propuesta presenta mayor número de eventos adversos, incluyendo los asociados con función hepática (ALT, AST, fosfatasa alcalina), falla renal y erupción maculopapulosa, entre otros.

3.4.2.5. PASURTA 140MG/ML

Expediente : 20155490
Radicado : 20211041565
Fecha : 05/03/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 140 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211041565
- Información para Prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211041565
- Declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211041565

Nuevas indicaciones

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 añospaciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides.

Se notificaron casos de estreñimiento con complicaciones graves. En la mayoría de estos casos, el inicio se notificó tras la primera dosis de Pasurta; no obstante, otros pacientes también presentaron estos eventos posteriormente durante el tratamiento. Muchos de los casos de estreñimiento con complicaciones graves se notificaron en pacientes que tenían antecedentes de estreñimiento o usaban simultáneamente medicamentos que se asocian a una disminución de la motilidad gastrointestinal. En algunos casos severos fue necesaria la hospitalización.

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumabicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumabicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos anti-erenumabicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

- Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

- **En cuanto a la indicación** esta debe figurar así:

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica con al menos 4 días por mes de síntomas de migraña, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **En cuanto a la posología:** Se debe corregir el siguiente párrafo, así:
De: “La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una.”
Por: La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg se aplica o bien, una inyección subcutánea de la presentación de 140 mg o dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.
- **Precauciones y advertencias:** Debe incluir adicionalmente a los textos propuestos, lo siguiente:
 - o Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.
 - o Hipertensión:
 - Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.
 - Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.
 - o Estreñimiento
- **Reacciones adversas:** Debe incluir los casos de hipertensión observados en la fase de pos-mercadeo.

Por último, la Sala considera que debe allegar la información para prescribir, inserto y declaración sucinta ajustados al presente concepto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 STELARA® 45 MG/0.5 ML®

Expediente : 20009810
Radicado : 20191077730 / 20191183991
Fecha : 19/09/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para el usuario, CCDS 15 ENERO 2019
- Información para el prescriptor, CCDS 15 ENERO 2019

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

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales.

Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica), con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 2.

Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.
^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 3 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

Muy común (≥ 1/10)

Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)

Acta No. 10 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común (poco frecuente) ($\geq 1/1000$, $<1/100$)
Rara ($\geq 1/10000$, $<1/1000$)

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo de todos los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia de neoplasias malignas, reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma, y mama. La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (56 pacientes en 11545 pacientes-años de seguimiento). La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad por hasta 60 semanas. Los eventos adversos reportados fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa.

Experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas en la tabla 4 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 4: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la modificación de dosificación, precauciones y advertencias e Inserto para el usuario, CCDS 15 ENERO 2019, Información para el prescriptor, CCDS 15 ENERO 2019; teniendo en cuenta que no se ajusta al concepto del Acta No. 11 de 2020, numeral 3.6.14., por cuanto:

En contraindicaciones no incluye: Infecciones activas clínicamente importantes e.j. tuberculosis activa.

En precauciones y advertencias: No se incluye lo relacionado con infecciones de vías respiratorias inferiores:

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado

En posología no incluye el texto “Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento” para las indicaciones psoriasis en placa y artritis psoriásica.

3.5.2 OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 20201258582
Fecha : 30/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia a adquirida.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Si usted es alérgico al susoctocog alfa o a cualquiera de los componentes del medicamento. Si usted es alérgico a las proteínas de hámster. precauciones: existe una rara posibilidad de que pueda sufrir una reacción alérgica o anafiláctica (una reacción alérgica repentina y severa) a obizur. Usted debe estar atento a la aparición de señales tempranas de reacción alérgica, como inflamación de los labios y de la lengua, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, rubor, urticaria, picor generalizador, dolor de cabeza, presión sanguínea baja, letargo, náuseas, inquietud, latido rápido del corazón, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, dificultad para respirar y sibilancia. En caso de que se produzca alguno de estos síntomas, suspenda inmediatamente la administración y póngase en contacto con su médico. Los síntomas severos, que incluyen dificultad para respirar y (casi) desmayo, requieren un tratamiento de emergencia inmediato. - pacientes que desarrollan anticuerpos a obizur: si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores contra obizur. Los inhibidores son anticuerpos bloqueadores contra el susoctocog alfa que reducen la eficacia de obizur para prevenir o detener el sangrado. Es posible que necesite otro medicamento para controlar los sangrados. Su médico controlará sus niveles plasmáticos de factor viii para confirmar que se hayan logrado los niveles adecuados de factor viii y que se mantengan, si es necesario. Se recomienda que cada vez que utilice obizur, se registre el nombre y el número de lote del medicamento con el fin de establecer un vínculo entre su tratamiento y el lote del medicamento.- embarazo y lactancia: si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. - manejo y uso de máquinas: obizur no afecta a su capacidad para manejar o usar máquinas. - obizur contiene sodio: una vez reconstituido, este medicamento contiene 4,4 mg de sodio por mililitro. Consulte con su médico si está en una dieta baja en sodio. Advertencias: consulte a su médico antes de utilizar obizur

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 10 allegado mediante radicado No. 20201258582
- Información para prescribir versión 10 allegado mediante radicado No. 20201258582

Nueva dosificación / grupo etario:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

Monitorización del tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo.

También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa (ver sección 6.6).

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis inicial (U/kg) , concentración del medicamento (U/vial) × peso corporal (kg) = número de viales por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} , 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

Fase de cese del sangrado

Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %. La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida. No se dispone de datos.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

Inhibidores

Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda.

También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico.

Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Complicaciones cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Contenido de sodio

OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

Tabla de reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos.

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Sobredosis

No se han caracterizado los efectos de dosis de OBIZUR superiores a las recomendadas.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción en animales con OBIZUR. No se dispone de experiencia relativa al uso de OBIZUR durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar OBIZUR durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OBIZUR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

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

Nueva dosificación / grupo etario:

Un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia debe supervisar el tratamiento con OBIZUR.

Monitorización del tratamiento

El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo.

También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

[Dosis inicial (U/kg) ÷ concentración del medicamento (U/vial)] x peso corporal (kg)
= número de viales.

Por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

[200 U/kg ÷ 500 U/vial] x 70 kg = 28 viales

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media.

La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

Fase inicial

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular y sangrado articular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

Fase de cese del sangrado

Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida. No se dispone de datos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico.

Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

Inhibidores

Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen del ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda.

También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa.

Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico.

Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR.

Complicaciones cardiovasculares

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Contenido de sodio

OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

Tabla de reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos.

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobredosis

No se han caracterizado los efectos de dosis de OBIZUR superiores a las recomendadas.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios sobre la toxicidad para la reproducción en animales con OBIZUR. No se dispone de experiencia relativa al uso de OBIZUR durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar OBIZUR durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de OBIZUR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la fórmula y ejemplo de cálculo del número de viales del presente concepto.

3.5.3 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211032333
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial con 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

NUEVAS INDICACIONES:

Acta 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 112020b allegado mediante radicado No. 20211032333
- Información para prescribir versión 112020b allegado mediante radicado No. 20211032333

Nueva dosificación / grupo etario:

- General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2° C y 8° C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

- Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

- Pacientes Geriátricos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

- Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

- Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

- Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA.

Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA para la madre.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar KEYTRUDA.

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC y carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%)

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

- Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 112020b allegado mediante radicado No. 20211032333**
- **Información para prescribir versión 112020b allegado mediante radicado No. 20211032333**

Nueva dosificación / grupo etario:

- General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

*** Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.**

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.**

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 μm , estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

- Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

- Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

- Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

- Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Uso En Poblaciones Específicas

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA.

Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA para la madre.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar KEYTRUDA.

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que



ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC y carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

- Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. ALBÚMINA HUMANA 20% BIOTEST

Expediente : 19907095
Radicado : 20211014947
Fecha : 01/02/2021
Interesado : Biotest Pharma GMBH

Composición:

Cada vial de 50 ml contiene 10 g de proteína de plasma humano de la cual por lo menos 96 % es albúmina humana.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Restauración y mantenimiento de volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y es apropiado el uso de un coloide.

La elección de albúmina en lugar de coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente individual, con base en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a preparaciones de albúmina o cualquiera de los excipientes enumerados

Precauciones y advertencias:

Sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico que requiere suspensión inmediata de la inyección. En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

La Albúmina debería utilizarse con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de tales condiciones son:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Várices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post renal

El efecto osmótico coloidal de la albúmina humana 200 g/l es aproximadamente 4 veces aquel del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina concentrada, debe tenerse cuidado de garantizar la hidratación adecuada del paciente.

Los pacientes deberían monitorearse cuidadosamente para resguardarles de sobrecarga circulatoria e hiper hidratación.

Soluciones de albúmina humana de 200 - 250 g/l son relativamente bajas en electrolitos en comparación con las soluciones de albúmina humana de 40 - 50 g/l.

Cuando se suministra albúmina, el estatus de electrolitos del paciente debería monitorearse y tomarse pasos apropiados para restablecer o mantener el equilibrio de electrolitos.

Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección ya que esto puede causar hemólisis en los receptores.

Si volúmenes comparativamente grandes deben remplazarse, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Debe tenerse cuidado de garantizar la sustitución adecuada de otros constituyentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y velocidad de infusión no se ajustan a la situación circulatoria del paciente. Al primer signo clínico de sobrecarga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o presión sanguínea incrementada, presión venosa elevada y edema pulmonar, la infusión debe detenerse inmediatamente.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en cuanto a marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / retiro de los virus. A pesar de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre o plasma humanos se administran, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Eso también aplica a virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay ningún informe de transmisiones virales con albúmina fabricada de acuerdo a las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos. Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Albúmina humana 20 % (200 g/l) a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registren con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Este medicamento contiene 122 mmol de sodio por litro. A ser tomado en consideración por parte de pacientes en una dieta con sodio controlado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana 20 % (200 g/l) para uso en embarazo en humanos no ha sido establecido en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, la experiencia clínica con albúmina sugiere que no se deben esperar efectos dañinos sobre el curso del embarazo, o sobre el feto ni el neonato.

Estudios experimentales en animales son insuficientes para valorar la seguridad con respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y post natal.

Sin embargo, la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana.

Reacciones adversas:

Reacciones leves tales como rubor, urticaria, fiebre y náusea ocurren raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se disminuye la velocidad de infusión o la infusión se detiene. De forma muy rara, pueden ocurrir reacciones severas tan extremas como shock. En estos casos, la infusión debería detenerse y debería iniciarse un tratamiento apropiado.

El reporte de sospecha de reacciones adversas después de autorización del medicamento es importante. Éste permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. A los profesionales del cuidado de la salud se le solicita reportar cualquier sospecha de reacción adversa al correo electrónico farmaco.vigilancia@grupoamarey.com

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de albúmina humana con otros productos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis requerida depende del tamaño del paciente, la severidad del trauma o enfermedad

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y de la pérdida continua de fluido o proteína. Las medidas de idoneidad del volumen circulante y no de los niveles de albúmina plasmática deberían utilizarse para determinar la dosis requerida.

Si debe administrarse albúmina humana, debería monitorearse el desempeño hemodinámico regularmente; esto puede incluir:

- Presión sanguínea arterial y frecuencia de pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar de enclavamiento
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hematocrito / hemoglobina

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01/2016 allegado mediante radicado No. 20211014947
- Información para prescribir versión 05/2020 allegado mediante radicado No. 20211014947

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, el interesado debe allegar la última versión disponible del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) donde se observen riesgos asociados al producto mencionados en el PSUR, teniendo en cuenta el Decreto 1782 artículo 6 numeral 6.9., debido a que no se visualiza el documento y únicamente se encuentra el PSUR.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.2. OBIZUR®

Expediente : 20078765
Radicado : 20211028851
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 500 U de Susoctocog alfa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A adquirida.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a la proteína de hámster o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad: Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

- Hipersensibilidad: Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con OBIZUR. El medicamento contiene cantidades mínimas de proteínas de hámster.

Se debe informar a los pacientes de que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para dicho acontecimiento.

- Inhibidores: Se detectaron anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (cuantificados mediante la modificación Nijmegen de el ensayo Bethesda) tanto antes como después de la exposición a OBIZUR. En el momento basal se registraron concentraciones de inhibidores de hasta 29 unidades Bethesda, sin bien los pacientes respondieron favorablemente a OBIZUR. Se recomienda basar el tratamiento en el juicio clínico y no en la detección de anticuerpos inhibidores mediante el ensayo Bethesda. También se han descrito reacciones anamnésicas con aumento de inhibidores del factor VIII humano y/o del factor VIII porcino en pacientes tratados con OBIZUR. Estos aumentos anamnésicos pueden producir una falta de respuesta a OBIZUR.

Hay una falta de información clínica sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra OBIZUR tras una administración repetida. Por tanto, OBIZUR solo se debe administrar cuando se considere clínicamente necesario. La purpura cutánea extensa no requiere tratamiento necesariamente.

OBIZUR se produce mediante tecnología de ADN recombinante en células renales de cría de hámster. No se detectaron anticuerpos contra la proteína de las células renales de cría de hámster en los pacientes después de la exposición a OBIZUR.

Una actividad elevada y mantenida de factor VIII en la sangre puede predisponer a la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Las personas con enfermedad cardiovascular preexistente y las de edad avanzada son especialmente vulnerables.

Si es necesaria una cateterización venosa, se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter, tales como trombosis en el lugar de colocación del catéter.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La actividad de factor VIII determinada mediante el ensayo cromogénico es, por lo general, inferior a la actividad de factor VIII determinada por el ensayo de coagulación de una etapa. Para cuantificar la actividad de factor VIII en un paciente se debe utilizar siempre el mismo método analítico. Se recomienda utilizar el ensayo de una fase, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia y la tasa de recuperación media de OBIZUR.

- Complicaciones cardiovasculares: En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existente, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Contenido de sodio: OBIZUR contiene 4,6 mg de sodio en 1 ml de solución reconstituida en cada vial, lo que equivale al 0,23 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS. Deben tomarse varios viales para cada dosis.

Por ejemplo, para un paciente de 70 kg utilizando la dosis recomendada de 200 U/kg se necesitarían 28 viales, lo que supondría una ingesta de sodio de 128,8 mg por tratamiento. Esto equivale al 6,44 % de 2 g, que es la ingesta máxima diaria recomendada de sodio para un adulto por la OMS.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad: Se pueden producir casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzada en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que pueden progresar hasta una anafilaxia grave (incluido el shock).

Los pacientes con hemofilia adquirida pueden desarrollar anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino. Los anticuerpos inhibidores, incluidas las respuestas anamnésicas, pueden ocasionar una falta de respuesta a OBIZUR.

- Tabla de reacciones adversas: La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés, y nivel del término preferente). En el estudio clínico de OBIZUR para la hemofilia adquirida, se pudo evaluar la seguridad en 29 pacientes adultos. Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Resultado positivo en el ensayo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII porcino (ver sección 4.4)	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anamnésica	Muy frecuentes

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Interacciones:

No se han notificado interacciones de OBIZUR con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Monitorización del tratamiento: El medicamento solo se puede administrar a los pacientes hospitalizados. Requiere supervisión clínica del estado hemorrágico del paciente.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja determinar adecuadamente los niveles de factor VIII como ayuda para decidir la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las perfusiones. Los diferentes pacientes pueden presentar distintas respuestas al factor VIII, con diferentes semividas y recuperaciones. Es posible que sea necesario ajustar la dosis basada en el peso corporal para los pacientes cuyo peso sea inferior o superior al normal.

Concretamente, en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable una monitorización del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII).

Cuando se utilice un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina in vitro (TTPa) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad plasmática del factor VIII pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia empleado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados de los ensayos obtenidos mediante el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y el ensayo cromogénico de acuerdo con Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

- Posología: La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento con OBIZUR dependen de la localización, la extensión y la gravedad del episodio hemorrágico, la actividad del factor VIII a alcanzar y el estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades (U), que se obtienen a partir de un patrón interno calibrado con el patrón vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII.

Una Unidad (U) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

La dosis inicial recomendada es de 200 U por kilogramo de peso corporal administradas mediante inyección intravenosa.

La dosis inicial de OBIZUR necesaria para un paciente se calcula mediante la siguiente fórmula:

Dosis inicial (U/kg) , concentración del medicamento (U/vial) × peso corporal (kg) = número de viales

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por ejemplo, el número de viales para la dosis inicial en un paciente de 70 kg se calculará de la forma siguiente:

$$200 \text{ U/kg} \cdot 500 \text{ U/vial} \times 70 \text{ kg} = 28 \text{ viales}$$

Se debe vigilar la actividad de factor VIII y el estado clínico 30 minutos después de la primera inyección y 3 horas después de la administración de OBIZUR.

Se debe vigilar la actividad de factor VIII inmediatamente antes y 30 minutos después de las administraciones siguientes y consultar la tabla que figura a continuación para ver las concentraciones mínimas de factor VIII a alcanzar recomendadas.

Se recomienda utilizar el ensayo de coagulación de una etapa para el factor VIII, ya que ha sido el empleado para determinar la potencia de OBIZUR y la tasa de recuperación media. La dosis y la frecuencia de la administración se deben basar en los resultados de la actividad de factor VIII (que se debe mantener dentro de los límites recomendados) y en la respuesta clínica obtenida.

Los datos sobre eficacia y seguridad en pacientes con hemofilia adquirida son limitados.

- Fase inicial

Tipo de sangrado	Actividad mínima de factor VIII a alcanzar (unidades por dl o % de lo normal)	Dosis inicial (unidades por kg)	Dosis siguientes	Frecuencia y duración de las dosis siguientes
Sangrado leve a moderado de la musculatura superficial/sin afectación neurovascular	> 50 %	200	Ajuste las dosis siguientes en función de la respuesta	Administre las dosis a intervalos de entre 4 y 12 horas; la frecuencia
y sangrado articular			clínica y para mantener la actividad mínima a alcanzar de factor VIII	se puede ajustar en función de la respuesta clínica y la actividad de factor VIII cuantificada
Sangrado abundante de moderado a grave intramuscular, retroperitoneal, gastrointestinal, intracraneal	> 80 %			

- Fase de cese del sangrado: Cuando el sangrado comience a remitir (normalmente en las 24 primeras horas), continúe administrando OBIZUR en la dosis necesaria para mantener la actividad mínima de factor VIII en un 30-40 % hasta que el sangrado cese por completo.

La actividad máxima de factor VIII en sangre no debe superar el 200 %.

La duración del tratamiento depende del juicio clínico.

- Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OBIZUR en niños y adolescentes menores de 18 años con hemofilia congénita con inhibidores o en la hemofilia adquirida.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se dispone de datos.

- Forma de administración:

Vía intravenosa.

El volumen total de OBIZUR reconstituido se debe administrar a una velocidad de entre 1 y 2 ml por minuto.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica.

Uso institucional.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto SmPC versión 10 allegado mediante radicado No. 20211028851
- Información para Prescribir SmPC versión 10 allegado mediante radicado No. 20211028851

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.1 del producto Obizur, el interesado debe justificar la ausencia de reportes de reacciones adversas en Colombia y proponer un programa de mejora al sistema de farmacovigilancia, toda vez que a nivel mundial y en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Finalmente, debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la fórmula y ejemplo de cálculo del número de viales según lo conceptualizado en numeral 3.5.2 de la presente Acta.

3.6.3. TEOTIDE®

Expediente : 20084031
Radicado : 20211029702
Fecha : 19/02/2021
Interesado : Willow Pharma S.A.S

Composición:

- Teriparatida (Rhpth [1-34] Hormona Recombinante Humana Paratiroidea) 250.0 mcg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Teotide® está indicado como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas, para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis, en el tratamiento de mujeres y hombres con osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida de un glucocorticoide (dosis diaria equivalente a 5 mg o mayores de prednisona) y con elevado riesgo de fractura. Esto incluye mujeres y hombres con historia de fracturas osteoporóticas o quienes tienen una DMO baja.

Contraindicaciones:

Teotide® no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. No ha sido estudiado en poblaciones pediátricas. No deberá ser utilizado en pacientes pediátricos o en adultos jóvenes con epífisis abiertas. Debe excluirse del tratamiento a los pacientes con hipercalcemia preexistente. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, debido al potencial de exacerbar esta condición. No debe administrarse en mujeres embarazadas o que deseen amamantar.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Estudios reportados en ratas indican un incremento en la aparición de osteosarcoma, relacionado con el tiempo de administración de teriparatida. Se recomienda una duración de tratamiento menor o igual a 2 años. Teotide® no ha sido estudiado en la población pediátrica. En los pacientes pediátricos se incrementa el riesgo de osteosarcoma y no puede ser usado en pacientes pediátricos y jóvenes que tengan una epífisis abierta.

Precauciones:

Urolitiasis: La teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente, por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática: En los ensayos clínicos a corto plazo realizados se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente unos minutos y unas pocas horas después. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal: Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. Población adulta más joven: La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse. Duración del tratamiento: Estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas:

- Muy común (> 1/10),
- Comunes (> 1/100 a < 1/10),
- Infrecuente (> 1/1.000 a < 1/100),

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$),
- Muy rara ($< 1/10.000$),
- No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los eventos adversos informados más comúnmente en pacientes tratados con teriparatida son náuseas, dolor en extremidades, dolor de cabeza y mareos. Una visión general de efectos adversos reportados con teriparatida durante ensayos clínicos realizados por el innovador se presenta en las tablas I, II y III.

Tabla I: Eventos adversos muy comunes ($> 1/10$)

Sistema Órgano Clase	Evento Adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Musculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Dolor en miembro	10.0	9.0

Tabla II: Eventos adversos muy comunes ($> 1/100$ a $< 1/10$)

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida (%)	Placebo (%)
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	1.7	1.3
Metabolismo y trastornos alimenticios	Hipercolesterolemia	2.6	2.3
Trastornos psiquiátricos	Depresión	4.1	2.5
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	8.0	5.2
	Dolor de cabeza	7.7	7.4
Trastornos del oído y laberinto	Ciática	1.3	0.7
	Vértigo	3.6	2.5
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	1.4	1.2
Trastornos vasculares	Hipotensión	1.0	1.0
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	3.3	2.3
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	8.5	6.2
	Vómitos	3.3	2.6
	Hernia de hiato	1.0	0.9
	Reflujo gastroesofágico enfermedad	1.0	0.4
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Aumento de la sudoración	1.9	1.3
Músculo-esqueléticas y del tejido conectivo y trastornos óseos	Calambres musculares	3.6	2.9
Trastornos generales y administración Condiciones de la prueba:	Fatiga	4.8	4.3
	Dolor en el pecho	3.8	3.5
	Astenia	1.6	1.2

Teriparatida aumenta las concentraciones de ácido úrico del suero. Sin embargo, la hiperuricemia no resulta en un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

Se detectaron anticuerpos que inducían con teriparatida en mujeres que recibieron teriparatida.

Generalmente, se detectaron primero los anticuerpos después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de retiro de la terapia. Hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la densidad mineral (DMO) del hueso.

Ha habido informes espontáneos de las siguientes reacciones adversas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla III: Eventos adversos poco comunes (> 1/1,000 a <1/100)

Sistema órgano clase	Evento adverso	Teriparatida	Placebo
Trastornos cardíacos Respiratorios, torácicos y mediastínicos trastornos mediastínicos	Taquicardia	0.9	0.9
	Enfisema	0.3	0
Trastornos gastrointestinales	Hemorroides	0.9	0.4
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria	0.6	0.3
	Poliuria	0.3	0.1
	Urgencia de micción	0.3	0
	Eritema en el sitio de inyección	0.7	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de	0.3	0.1
Investigaciones	Aumento de peso	0.7	0.3
	Soplo del corazón	0.4	0.1

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones esporádicas de casos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos. La teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida y no se observó ninguna interacción clínicamente significativa. La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida, no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina, ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: 20 mcg / día, por un tiempo no mayor a 24 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211029702

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, el interesado debe allegar una nueva versión de PGR con una estructura internacional bien sea ICH E2E o la GPV módulo 5 de la EMA con los riesgos CLÍNICOS conocidos para el principio activo terparatida.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.4. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 UI

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 19940369
Radicado : 20201022381 / 20211024824
Fecha : 15/02/2021
Interesado : Instituto Grifols S.A

Composición:

Cada Jeringa precargada contiene 250 UI Inmunoglobulina Humana Antitetánica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca.
- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Hipersensibilidad.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

No administrar por vía intravascular (posibilidad de shock). Debe administrarse por vía intramuscular, teniendo la precaución de aspirar antes de inyectar para asegurarse de que la aguja no está en un vaso sanguíneo.

Son raras las reacciones alérgicas reales tras la inyección intramuscular de inmunoglobulina antitetánica. En caso de shock, deben seguirse las pautas de tratamiento del mismo.

Podría aparecer intolerancia a las inmunoglobulinas en aquellos casos excepcionales en que el paciente con deficiencia de IgA tiene anticuerpos contra ésta.

Los pacientes deben estar en observación al menos durante 20 minutos después de la administración del producto.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19 y otros agentes infecciosos transmisibles.

Advertencias

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados por lo que debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas, particularmente en la administración de inmunoglobulina anti-D, indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No existe ningún indicio de que la inmunoglobulina humana antitetánica pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Puede observarse dolor local y aumento de la sensibilidad en el lugar de la inyección; esto se puede prevenir, repartiendo las dosis elevadas en varias inyecciones aplicadas en diferentes regiones anatómicas.

Ocasionalmente puede aparecer fiebre, reacciones cutáneas y escalofríos. En raras ocasiones se han descrito: náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia y reacciones alérgicas o anafilácticas, incluido el shock.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

Si se observa cualquier otra reacción adversa, no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones e incompatibilidades

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como: sarampión, rubéola, paperas, varicela.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Incompatibilidades

Gammaglobulina Humana Antitetánica Pasteurizada Grifols® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

Inyección intramuscular lenta.

Si se precisan dosis elevadas (≥ 5 ml), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas.

Para administrar la vacuna y la inmunoglobulina antitetánicas deben utilizarse distintas jeringas, agujas y lugares de inyección.

Aparte de la limpieza o desbridamiento de la herida y de administrar la inyección i.m. de inmunoglobulina humana antitetánica, debe iniciarse simultáneamente la inmunización activa con la vacuna antitetánica administrándose ésta en una zona del cuerpo distinta a la de la inmunoglobulina de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Heridas menores y limpias

En personas que se sabe han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica y que han recibido la última dosis de refuerzo en los últimos 10 años, no está recomendado revacunar ni tampoco la utilización de inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, y cuando han transcurrido más de 10 años desde su último refuerzo, se recomienda una dosis de vacuna. No es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

- Heridas mayores o sucias

En personas que hayan completado su ciclo de vacunación primaria antitetánica y hayan recibido además su última dosis de refuerzo en los últimos 5 años, no es necesario revacunar; pero si han transcurrido más de 5 años desde su último refuerzo, es necesario administrar una dosis de vacuna. En ambos casos no es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, y en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, además de la dosis de vacuna, se administrará inmunoglobulina antitetánica.

La vacuna antitetánica que se utilice puede contener únicamente toxoide tetánico, o toxoide tetánico más toxoide diftérico (vacuna dT adultos). Esta última no debe administrarse en caso de heridas en individuos inmunodeprimidos.

Es recomendable que el médico determine si una herida menor es susceptible de estar contaminada, basándose en la probabilidad de que el Clostridium tetani estuviera presente en el objeto causante de la lesión.

Niños y adultos deben recibir la misma dosis.

- Profilaxis del tétanos

Se administrarán 250 UI por vía intramuscular.

Cuando se trate de heridas anfractuosas (sucias, penetrantes, con destrucción de tejido), o infectadas, si han pasado más de 24 horas desde la producción de la herida, o en adultos cuyo peso sea superior a lo normal, podrá duplicarse la dosis (500 UI).

- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren la utilidad de la administración de inmunoglobulina humana antitetánica en el tratamiento del tétanos manifestado clínicamente utilizando dosis únicas de 3000 a 6000 UI por vía intramuscular en combinación con otras terapias clínicas apropiadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Instrucciones para la correcta administración del preparado

Los productos en solución deben someterse a inspección visual de partículas y de coloración antes de su administración.

No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

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. 2020015441 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3043557 allegado mediante radicado No. 20201022381

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, 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 Jeringa precargada contiene 250 UI Inmunoglobulina Humana Antitetánica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca.
- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Hipersensibilidad.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar por vía intravascular (posibilidad de shock). Debe administrarse por vía intramuscular, teniendo la precaución de aspirar antes de inyectar para asegurarse de que la aguja no está en un vaso sanguíneo.

Son raras las reacciones alérgicas reales tras la inyección intramuscular de inmunoglobulina antitetánica. En caso de shock, deben seguirse las pautas de tratamiento del mismo.

Podría aparecer intolerancia a las inmunoglobulinas en aquellos casos excepcionales en que el paciente con deficiencia de IgA tiene anticuerpos contra ésta.

Los pacientes deben estar en observación al menos durante 20 minutos después de la administración del producto.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19 y otros agentes infecciosos transmisibles.

Advertencias

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados por lo que debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas, particularmente en la administración de inmunoglobulina anti-D, indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No existe ningún indicio de que la inmunoglobulina humana antitetánica pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Puede observarse dolor local y aumento de la sensibilidad en el lugar de la inyección; esto se puede prevenir, repartiendo las dosis elevadas en varias inyecciones aplicadas en diferentes regiones anatómicas.

Ocasionalmente puede aparecer fiebre, reacciones cutáneas y escalofríos. En raras ocasiones se han descrito: náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia y reacciones alérgicas o anafilácticas, incluido el shock.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

Si se observa cualquier otra reacción adversa, no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones e incompatibilidades

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como: sarampión, rubéola, paperas, varicela.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Incompatibilidades

Gammaglobulina Humana Antitetánica Pasteurizada Grifols® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Inyección intramuscular lenta.

Si se precisan dosis elevadas (≥ 5 ml), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas.

Para administrar la vacuna y la inmunoglobulina antitetánicas deben utilizarse distintas jeringas, agujas y lugares de inyección.

Aparte de la limpieza o desbridamiento de la herida y de administrar la inyección i.m. de inmunoglobulina humana antitetánica, debe iniciarse simultáneamente la inmunización activa con la vacuna antitetánica administrándose ésta en una zona del cuerpo distinta a la de la inmunoglobulina de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Heridas menores y limpias

En personas que se sabe han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica y que han recibido la última dosis de refuerzo en los últimos 10 años, no está recomendado revacunar ni tampoco la utilización de inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, y cuando han transcurrido más de 10 años desde su último refuerzo, se recomienda una dosis de vacuna. No es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Heridas mayores o sucias

En personas que hayan completado su ciclo de vacunación primaria antitetánica y hayan recibido además su última dosis de refuerzo en los últimos 5 años, no es necesario revacunar; pero si han transcurrido más de 5 años desde su último refuerzo, es necesario administrar una dosis de vacuna. En ambos casos no es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, y en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, además de la dosis de vacuna, se administrará inmunoglobulina antitetánica.

La vacuna antitetánica que se utilice puede contener únicamente toxoide tetánico, o toxoide tetánico más toxoide diftérico (vacuna dT adultos). Esta última no debe administrarse en caso de heridas en individuos inmunodeprimidos.

Es recomendable que el médico determine si una herida menor es susceptible de estar contaminada, basándose en la probabilidad de que el *Clostridium tetani* estuviera presente en el objeto causante de la lesión.

Niños y adultos deben recibir la misma dosis.

- Profilaxis del tétanos

Se administrarán 250 UI por vía intramuscular.

Cuando se trate de heridas anfractuosas (sucias, penetrantes, con destrucción de tejido), o infectadas, si han pasado más de 24 horas desde la producción de la herida, o en adultos cuyo peso sea superior a lo normal, podrá duplicarse la dosis (500 UI).

- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren la utilidad de la administración de inmunoglobulina humana antitetánica en el tratamiento del tétanos manifestado clínicamente utilizando dosis únicas de 3000 a 6000 UI por vía intramuscular en combinación con otras terapias clínicas apropiadas.

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Los productos en solución deben someterse a inspección visual de partículas y de coloración antes de su administración.

No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10, lial b

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 3043557 allegado mediante radicado No. 20201022381

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto Gammaglobulina humana antitetánica pasteurizada Grifals 250 UI. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización.

3.6.5. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449 / 20201108778 / 20211025355 / 20211028374
Fecha : 18/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

MENOPUR es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubérgica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> ($> 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco común</u> ($>1/1,000$ a $<1/100$)	<u>Rara</u> ($>1/10,000$ a $>1/1,000$)	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos oculares</u>				<u>Trastornos visuales^a</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Dolor abdominal.</u> <u>Distensión abdominal.</u> <u>Náuseas</u>	<u>Vómito</u> <u>Malestar abdominal.</u> <u>Diarrea</u>		
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</u>	<u>Reacciones en el sitio de inyección^b</u>	<u>Fatiga</u>		<u>Pirexia.</u> <u>Malestar</u>
<u>Trastornos del sistema inmune</u>				<u>Reacciones de hipersensibilidad^c</u>
<u>Investigaciones</u>				<u>Aumento de peso</u>
<u>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos</u>				<u>Dolor musculoesquelético^d</u>
<u>Desórdenes del sistema nervioso</u>	<u>Cefaleas</u>	<u>Mareo</u>		
<u>Desórdenes del sistema reproductivo</u>	<u>OHSS^e.</u> <u>Dolor pélvico^f</u>	<u>Quiste ovárico.</u> <u>Molestias en los senos^g</u>		<u>Torsión ovárica^e</u>
<u>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</u>			<u>Acné.</u> <u>Sarpullido</u>	<u>Prurito.</u> <u>Urticaria</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Sofocos</u>		<u>Tromboembolismo^e</u>

a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.

b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.

c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.

d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.

f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero

g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR. A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

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. 2020015440 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v. 20170911v_2 allegado mediante radicado No. 20201015449
- Información para prescribir v. CCDS2012-07 versión 05 allegado mediante radicado No. 20201015449

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.6. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
Radicado : 20201038191 / 20201048313 / 20201077488 / 20211016056
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Interacciones:

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

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. 2020015439 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS10/IPI11 allegado mediante radicado No. 20201038191
- Información para prescribir versión GDS10/IPI11 allegado mediante radicado No. 20201038191

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.7. FENOGEST 300 UI

Expediente : 20075498
Radicado : 20201062252 / 20211012214
Fecha : 27/01/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 0.6mL contienen 300UI de Hormona Foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
Embarazo y lactancia.
Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico.
Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico.
Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas.
Tumores dependientes de hormonas.
Tumores hipotalámicos o hipofisarios.
Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento.
Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo.
Endocrinopatías no gonadales no controladas.
Fallo testicular primario.
Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispepsia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

El tratamiento con Fenogest® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Fenogest® está destinado a la administración subcutánea o intramuscular.

Mujeres que se someten a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple antes de la fertilización in vitro u otras tecnologías de reproducción asistida:

Se aplican varios protocolos de estimulación para suprimir el pico de LH endógena y controlar los niveles tónicos de LH. Un régimen de uso común para la hiperovulación implica la administración de 150 ~ 300 UI de Fenogest® al día, comenzando los días 2 a 5 del ciclo.

El tratamiento se continúa hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (evaluado mediante la monitorización de los niveles séricos de estrógenos y/o examen de ultrasonido), con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta de las pacientes, normalmente a no más de 450 UI diarias. En general, se logró un desarrollo folicular adecuado en promedio al décimo día de tratamiento. Se administra una única inyección de hasta 10.000 UI de hCG 48 horas después de la última inyección de Fenogest® para inducir la maduración folicular final.

Mujeres con anovulación (incluido SOP):

El objetivo de la terapia Fenogest® es desarrollar un solo folículo de Graaf maduro del que se liberará el óvulo después de la administración de hCG.

Fenogest® puede administrarse como un ciclo de inyecciones diarias. En las pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, según se evalúe midiendo el tamaño del folículo mediante ecografía y/o secreción de estrógenos. Un régimen de uso común comienza con 75-150 UI de FSH al día y se aumenta en 75 UI a intervalos de 7 o preferiblemente 14 días si es necesario, para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. La dosis diaria máxima no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que en el ciclo abandonado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una única inyección de 5000 UI o hasta 10000 UI de hCG 24-48 horas después de la última inyección de Fenogest®. Se recomienda que el paciente tenga coito el día de la administración de hCG y al día siguiente. Alternativamente, se puede realizar la inseminación intrauterina (IIU).

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y suspender la hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el siguiente ciclo a una dosis menor que la del ciclo anterior.

Grupo Etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo con el criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2020016873 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.19, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para pacientes versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211012214

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20211108831 del 03/06/2021.

3.6.8 FLUQUADRI® VACUNA ANTIFLUENZA 0.25 mL

Expediente : 20078419
Radicado : 20201131688 / 20211009937
Fecha : 25/01/2021
Interesado : Sanofi Pasteur INC.

Composición: Una dosis de 0.25mL contiene:

7,5 mcg de Virus análogo a A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09
7,5 mcg de Virus análogo a A/South Australia/34/2019 (H3N2)
7,5 mcg de Virus análogo a B/Phuket/3073/2013
7,5 mcg de Virus análogo a B/Washington/02/2019

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

FLUQUADRI® es una vacuna anti influenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%)^a o sensibilidad (54,1%)^b, eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)^b, llanto anormal (41,2%)^b, malestar general (38,1%)^a, somnolencia (37,7%)^b, pérdida del apetito (32,3%)^b, mialgia (26,7%)^a, vómitos (14,8%)^b y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2 experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 6 meses a 35 meses	De 6 meses a 35 meses	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 2020014525 emitido mediante Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201131688
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201131688

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2020, numeral 3.6.9, 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: Una dosis de 0.25mL contiene:

Virus análogo a A/Victoria/2570/2019 (H1N1): 7,5 mcg

Virus análogo a A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2): 7,5 mcg

Virus análogo a B/Washington/02/2019 wild type virus (B/Victoria lineage): 7,5 mcg

Virus análogo a B/Phuket/3073/2013 wild type virus (B/Yamagata lineage): 7,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

FLUQUADRI® es una vacuna anti influenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%) a o sensibilidad (54,1%) b, eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%) b, llanto anormal (41,2%)b, malestar general (38,1%)a, somnolencia (37,7%)b, pérdida del apetito (32,3%)b, mialgia (26,7%)a, vómitos (14,8%)b y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2 experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomiелitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 6 meses a 35 meses	De 6 meses a 35 meses	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 4.0 del producto FLUQUADRI VACUNA ANTIINFLUENZA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Se recuerda al interesado que debe enviar los cambios de cepa en las fechas correspondientes de las recomendaciones de la OMS, septiembre o febrero de cada año según corresponda a hemisferio sur o norte.

La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.

3.6.9. TISSEEL® CONGELADO

Expediente: 20002144

Radicado: 20191220346 / 20201239406 / 20201236875 / 20201240885 / 20211021076 / 202110447981

Fecha: 10/03/2021

Interesado: Laboratorios Baxter S.A.

Composición: 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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- para mejorar la hemostasia
- como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).
- para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

También es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

Contraindicaciones:

No use TISSEEL:

- si es hipersensible (alérgico) a cualquiera de las sustancias activas, proteína sintética o cualquiera de los demás ingredientes de TISSEEL.
- para hemorragias venosas o arteriales intensas. En esta situación no se recomienda la administración de TISSEEL solo.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



– TISSEEL no debe ser inyectado en los vasos sanguíneos (venas o arterias). Como TISSEEL forma un coágulo en el sitio de administración, la inyección en un vaso sanguíneo puede provocar la formación de coágulos sanguíneos en ese sitio. Si estos coágulos son arrastrados al torrente sanguíneo pueden ocasionar complicaciones que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias:

Tenga especial cuidado con TISSEEL

– porque pueden presentarse reacciones alérgicas de hipersensibilidad.

Las primeras señales de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento temporal de la piel
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- indisposición general
- escalofríos
- tensión en el pecho
- hinchazón de labios y lengua
- dificultades para respirar/ disnea
- disminución de la presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso

Cuando se presente cualquiera de estos síntomas, inmediatamente debe discontinuarse la aplicación. Los síntomas graves requieren tratamiento de urgencia inmediato.

– porque Tisseel contiene una proteína sintética conocida como aprotinina. Incluso si esta proteína se aplica sólo en pequeñas cantidades y únicamente en la superficie de la herida, existe el riesgo de ocasionar una reacción alérgica grave. El riesgo parece aumentar en pacientes que han recibido anteriormente TISSEEL o aprotinina, incluso si fue bien tolerado durante la aplicación anterior. Por tanto, cualquier uso de aprotinina o productos que contengan aprotinina debe documentarse en el historial médico. Como la aprotinina sintética es idéntica estructuralmente a la aprotinina bovina, el uso de TISSEEL en pacientes con alergias a la aprotinina bovina debe ser cuidadosamente evaluado.

– porque pueden derivarse complicaciones que amenacen la vida por coágulos sanguíneos arrastrados al torrente sanguíneo a partir de la inyección accidental en un vaso sanguíneo. En particular, durante la cirugía coronaria el médico debe tener especial cuidado en no inyectar TISSEEL en un vaso sanguíneo. Es igualmente importante que se evite la inyección en la mucosa nasal, ya que puede ocasionar coágulos sanguíneos en el área de la arteria oftálmica.

– porque existe un riesgo de dañar el tejido local en caso de inyectar en el mismo.

– para evitar el sellado del tejido en sitios no deseados. Por lo tanto, antes de la administración, debe tenerse cuidado de cubrir todas las partes del cuerpo fuera del área de tratamiento para evitar la adherencia de tejido en sitios no deseados.

– porque el grosor excesivo del coágulo de fibrina puede tener un efecto negativo sobre la eficacia del producto y la curación de la herida. Por consiguiente, TISSEEL debe aplicarse como una capa delgada.

Se debe tener precaución al aplicar TISSEEL usando gas presurizado. Se han registrado casos de embolia gaseosa (aire que entra en la circulación y puede ser serio o fatal) con el uso de dispositivos con reguladores de presión para la aplicación de TISSEEL. Este evento parece estar relacionado con el uso de dispositivos aspersores a presiones mayores y una distancia más cercana a la superficie del tejido de las recomendadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este riesgo parece mayor cuando los sellantes de fibrina son aplicados en spray con aire en comparación con el CO₂, por lo cual TISSEEL no puede ser excluido cuando es rociado en una herida abierta.

Cuando se aplique TISSEEL con un dispositivo aspersor, la presión y distancia deben estar dentro de los rangos recomendados por el fabricante del dispositivo y debe precaver al usuario sobre la aplicación de TISSEEL con dispositivos fabricados por otros fabricantes y no aprobados para el uso con TISSEEL.

Se debe monitorear los cambios en la presión sanguínea, pulso, saturación de oxígeno y CO₂ cuando se administre TISSEEL debido al riesgo de embolia gaseosa.

Reacciones adversas:

Como todos los productos medicinales, TISSEEL puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan. Si cualquiera de estos efectos se agrava, o si observa algún efecto secundario no mencionado en este folleto, por favor avise a su médico o farmacéutico.

En los pacientes que son tratados con sellantes de fibrina, pueden presentarse reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Aunque se presentan rara vez, pueden ser intensas.

Los primeros signos de una reacción alérgica pueden ser:

- enrojecimiento pasajero de la piel ("rubor")
- picazón (prurito)
- urticaria
- náusea, vómito
- dolor de cabeza
- letargia
- agitación
- sensación de escozor y quemadura en el sitio de aplicación
- hormigueo
- escalofríos
- tensión en el pecho
- inflamación de labios, lengua, garganta (los cuales pueden tener como resultado dificultad para respirar y/o tragar)
- dificultades para respirar
- baja presión arterial
- aumento o disminución en la frecuencia del pulso
- pérdida de conciencia debido a la disminución de la presión arterial

En casos aislados, estas reacciones pueden avanzar y convertirse en reacciones alérgicas graves (anafilaxia). Estas reacciones pueden observarse especialmente si la preparación es aplicada de manera repetida o si se administra a pacientes que se sabe son hipersensibles a la aprotinina (véase la Sección 4.4) o a cualquier otro componente del producto.

Incluso si el tratamiento repetido con TISSEEL fue bien tolerado, la administración posterior de TISSEEL o una infusión de aprotinina puede ocasionar reacciones alérgicas (anafilácticas) graves.

El equipo de cirugía es consciente del riesgo que representan las reacciones de este tipo e inmediatamente interrumpirán la aplicación de TISSEEL ante la presencia de los primeros signos de hipersensibilidad. En el caso de síntomas severos se tomarán medidas de emergencia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inyección de TISSEEL en tejidos suaves puede llevar a daño en el tejido local. La inyección de TISSEEL en vasos sanguíneos (venas o arterias) puede llevar a la formación de trombos.

En raras ocasiones pueden presentarse anticuerpos contra los componentes del sellante de fibrina.

*La introducción de aire o burbujas de aire en el sistema vascular ha ocurrido cuando TISSEEL es aplicado con dispositivos usando aire presurizado o gas; es considerado que la causa de este evento es un uso inapropiado del dispositivo aspersor (por ejemplo, el uso de presiones más altas a las recomendadas y mayor proximidad a la superficie del tejido).

Interacciones:

No se conocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al igual que con productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser destruido por el contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (p.ej., soluciones antisépticas). Debe tenerse cuidado de remover estas sustancias tanto como sea posible antes de aplicar el producto.

Vía de administración: Epilesional

Dosificación y grupo etario:

La dosis que se administrará siempre estará guiada por los requerimientos particulares.

La dosis y aplicación dependen de diversos factores, como el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño del área afectada, el modo de aplicación propuesto y el número de aplicaciones. Su médico decidirá qué tanto se necesitará y administrará lo suficiente para formar una capa delgada y uniforme sobre la lesión. Si la cantidad no parece ser suficiente, puede repetirse la aplicación.

En estudios clínicos, se administraron dosis individuales de 4 a 20 mL. Para algunos procedimientos (p.ej., lesiones del hígado, o el sellado de superficies quemadas grandes), pueden necesitarse volúmenes mayores.

Como guía para el sellado de superficies, 1 paquete de TISSEEL de 2 mL (es decir, 1 mL de solución de Tisseel más 1 mL de solución de trombina) será suficiente para un área de por lo menos 10 cm².

Cuando se rocía la misma cantidad de TISSEEL, será suficiente para cubrir áreas considerablemente más grandes.

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. 2020011487 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, 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 allegado mediante radicado No. 20191220346

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.10. RECORMON SOLUCION INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 19948946
Radicado : 20201024726 / 20201109216 / 20211009360 / 20211307080
Fecha : 01/03/2021
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada jeringa precargada con 0.6 ml contiene 30.000 UI de Epoetina beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Recormon está indicado en:

- En tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes dializados.
- El tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no dializados.
- La prevención de la anemia de la prematuridad en recién nacidos con un peso al nacer de 750 a 1500 g y una edad de gestación inferior a 34 semanas.
- El tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedades neoplásicas no mieloides que reciben quimioterapia.
- El aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes participantes en un programa de predonación.

Su uso en esta indicación debe sopesarse con el aumento descrito del riesgo de episodios tromboembólicos. En los pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 – 8.07 mmol/L], sin ferropenia) sólo se aplicará este tratamiento si no se dispone de sistemas para la conservación de sangre o éstos son insuficientes ante una intervención de cirugía mayor programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en las mujeres o 5 unidades o más en los varones).

Contraindicaciones:

Recormon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- hipertensión arterial mal controlada.

En la indicación “aumentar el rendimiento de la sangre autóloga”, Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Multidosis solamente:

El disolvente contiene alcohol bencílico como conservante y, por tanto, no debe administrarse a lactantes o niños de hasta 3 años de edad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilcetonuria.

Ausencia de efecto. Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si se han descartado todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis.

Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon.

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locoregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o un agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante.

La sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento con NeoRecormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con NeoRecormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que se encuentran en un programa de predonación de sangre autóloga puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con NeoRecormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a $150 \times 10^9/l$ o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

En cuanto al uso de NeoRecormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes:

- solo deben donar los pacientes con un hematocrito $\geq 33 \%$ (Hb ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg;
- el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes que reciben tratamiento por una anemia de la prematuridad, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas.

Pruebas de laboratorio

La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían NeoRecormon, aunque no se ha determinado la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de NeoRecormon hasta que la concentración se haya corregido.

Abuso farmacológico y dependencia

El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular.

No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

NeoRecormon no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Según los resultados de ensayos clínicos en los que participaron 1725 pacientes, se prevé que aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con NeoRecormon presenten reacciones adversas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1, tabla 2 y tabla 3) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

- Pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuente, 1-10%), en particular durante la fase inicial del tratamiento con NeoRecormon, son los eventos hipertensivos, incluidos la hipertensión, la crisis hipertensiva con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores —como alteraciones del habla o trastorno de la marcha— hasta crisis tonicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la derivación arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la derivación (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina simultáneamente con un aumento de la Hb. Además, en casos aislados se han observado aumentos transitorios de las concentraciones de potasio y fosfato en suero.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica, tratada con NeoRecormon

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Crisis hipertensiva	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	
Trombosis de una derivación	Rara
Trombocitosis	Muy rara

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han evidenciado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

En la tabla siguiente se presenta la incidencia de las reacciones adversas observada en los ensayos clínicos. Se indica la diferencia existente en la frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes tratados con Recormon y los del grupo de control.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y con anemia sintomática, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Evento tromboembólico	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Pacientes participantes en un programa de predonación de sangre autóloga

Se ha señalado que los pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga muestran una frecuencia ligeramente mayor de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal con el tratamiento con NeoRecormon.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas observada en ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que se encontraban en un programa de predonación de sangre autóloga y recibieron tratamiento con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Recién nacidos prematuros

Es muy frecuente que se produzca una caída de los valores de ferritina en suero (>10%)

- Todas las indicaciones

Raramente ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$) pueden producirse reacciones cutáneas como erupción, prurito, urticaria o reacciones en la zona de inyección. En casos muy raros ($\leq 1/10\ 000$) se han notificado reacciones anafilactoides. Sin embargo, en estudios clínicos comparativos no se ha encontrado un aumento de la incidencia de hipersensibilidad.

En casos muy raros ($\leq 1/10\ 000$), sobre todo al comenzar el tratamiento, se han referido casos de síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor en las extremidades, malestar general o dolor óseo. Estas reacciones fueron de naturaleza leve o moderada y disminuyeron al cabo de un par de horas o días.

Experiencia tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia or clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica de la ficha técnica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura ^{1,2}	desconocida	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ²	desconocida	32

1 V. el apartado 2.4.

2 No se puede calcular la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia a partir de los datos disponibles.

Alteraciones analíticas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las anomalías de laboratorio registradas en la farmacovigilancia tras la comercialización reflejan la experiencia obtenida en los ensayos clínicos

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacciones clínicas.

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

En experimentos con animales la epoetina no aumentó la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Recormon debe ser instaurado por médicos con experiencia en las indicaciones antes citadas. Como se han registrado reacciones anafilactoides en casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica.

Solución inyectable en jeringas precargadas:

Las jeringas precargadas de Recormon están listas para el uso. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el producto es únicamente para un solo uso.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo, a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

Con ambas vías de administración, la dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg por semana.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal dos veces mayor. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe mantenerse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020015437 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, 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 CDS 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726
- Información para prescribir versión CDS 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, 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 jeringa precargada con 0.6 ml contiene 30.000 UI de Epoetina beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Recormon está indicado en:

- En tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes dializados.
- El tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no dializados.
- La prevención de la anemia de la prematuridad en recién nacidos con un peso al nacer de 750 a 1500 g y una edad de gestación inferior a 34 semanas.
- El tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedades neoplásicas no mieloides que reciben quimioterapia.
- El aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes participantes en un programa de predonación.

Su uso en esta indicación debe sopesarse con el aumento descrito del riesgo de episodios tromboembólicos. En los pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 – 8.07 mmol/L], sin ferropenia) sólo se aplicará este tratamiento si no se dispone de sistemas para la conservación de sangre o éstos son insuficientes ante una intervención de cirugía mayor programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en las mujeres o 5 unidades o más en los varones).

Contraindicaciones:

Recormon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-hipertensión arterial mal controlada.

En la indicación “aumentar el rendimiento de la sangre autóloga”, Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Multidosis solamente:

El disolvente contiene alcohol bencílico como conservante y, por tanto, no debe administrarse a lactantes o niños de hasta 3 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilcetonuria.

Ausencia de efecto. Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si se han descartado todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis.

Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon.

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o un agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante.

La sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento con NeoRecormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con NeoRecormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que se encuentran en un programa de predonación de sangre autóloga puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con NeoRecormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a $150 \times 10^9/l$ o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

En cuanto al uso de NeoRecormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- solo deben donar los pacientes con un hematocrito ≥ 33 % (Hb ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg;
- el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes que reciben tratamiento por una anemia de la prematuridad, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas.

Pruebas de laboratorio

La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían NeoRecormon, aunque no se ha determinado la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de NeoRecormon hasta que la concentración se haya corregido.

Abuso farmacológico y dependencia

El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular.

No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

NeoRecormon no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Según los resultados de ensayos clínicos en los que participaron 1725 pacientes, se prevé que aproximadamente el 8% de los pacientes tratados con NeoRecormon presenten reacciones adversas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1, tabla 2 y tabla 3) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

- Pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuente, 1-10%), en particular durante la fase inicial del tratamiento con NeoRecormon, son los eventos hipertensivos, incluidos la hipertensión, la crisis hipertensiva con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sensitivomotores —como alteraciones de la habla o trastorno de la marcha— hasta crisis tónico-clónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la derivación arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la derivación (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina simultáneamente con un aumento de la Hb. Además, en casos aislados se han observado aumentos transitorios de las concentraciones de potasio y fosfato en suero.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Crisis hipertensiva	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	
Trombosis de una derivación	Rara
Trombocitosis	Muy rara

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han evidenciado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

En la tabla siguiente se presenta la incidencia de las reacciones adversas observada en los ensayos clínicos. Se indica la diferencia existente en la frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes tratados con Recormon y los del grupo de control.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y con anemia sintomática, tratada con NeoRecormon

Acta No. 10 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Evento tromboembólico	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Pacientes participantes en un programa de predonación de sangre autóloga

Se ha señalado que los pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga muestran una frecuencia ligeramente mayor de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal con el tratamiento con NeoRecormon.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas observada en ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que se encontraban en un programa de predonación de sangre autóloga y recibieron tratamiento con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Recién nacidos prematuros

Es muy frecuente que se produzca una caída de los valores de ferritina en suero (>10%)

- Todas las indicaciones

Raramente ($\geq 1/10\ 000$ a $\leq 1/1000$) pueden producirse reacciones cutáneas como erupción, prurito, urticaria o reacciones en la zona de inyección. En casos muy raros ($\leq 1/10\ 000$) se han notificado reacciones anafilactoides. Sin embargo, en estudios clínicos comparativos no se ha encontrado un aumento de la incidencia de hipersensibilidad.

En casos muy raros ($\leq 1/10\ 000$), sobre todo al comenzar el tratamiento, se han referido casos de síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor en las extremidades, malestar general o dolor óseo. Estas reacciones fueron de naturaleza leve o moderada y disminuyeron al cabo de un par de horas o días.

Experiencia tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia or clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente

Acta No. 10 de 2021 SEMNINMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica de la ficha técnica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura ^{1,2}	desconocida	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ²	desconocida	32

1 V. el apartado 2.4.

2 No se puede calcular la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia a partir de los datos disponibles.

Alteraciones analíticas

Las anomalías de laboratorio registradas en la farmacovigilancia tras la comercialización reflejan la experiencia obtenida en los ensayos clínicos

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacciones clínicas.

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

En experimentos con animales la epoetina no aumentó la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Recormon debe ser instaurado por médicos con experiencia en las indicaciones antes citadas. Como se han registrado reacciones anafilactoides en casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica.

Solución inyectable en jeringas precargadas:

Las jeringas precargadas de Recormon están listas para el uso. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el producto es únicamente para un solo uso.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo, a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

Con ambas vías de administración, la dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg por semana.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal dos veces mayor. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe mantenerse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10, literal b

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS 3.0 de mayo de 2018 y la información para prescribir versión CDS 3.0 de mayo de 2018 allegados mediante radicado No. 20201024726.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto Recormon. se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.11. PROQUAD®

Expediente : 20068498
Radicado : 20201066588 / 20201093921 / 20211028546 / 20211037295
Fecha : 01/03/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada dosis 0,5mL contiene Virus vivo atenuado de sarampión derivado de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn® 4,30 log TCID₅₀, Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de varicela de la cepa OKA/ MERCK 3,99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticosteroides, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en una erupción más extensa asociada con la vacuna o en enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Generales

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión: La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercado sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo: La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia: No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de post comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Reacciones adversas:

Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M M R II y VARIVAX administrados

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M M R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección separados fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M M R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M M R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de menor o igual que 0,02%). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringotraqueobronquitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, -apego, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión†, sarpullido, sarpullido tipo varicela†

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido tipo rubéola†, urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fiebre mayor o igual que 38,9°C ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) equivalente a oral o anormal)†, eritema† o dolor/sensibilidad/molestia† en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación† en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección†

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenos

Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos comercialización de M M R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones

sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster†, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos

apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular,

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mareo, anomalía del sueño, encefalitis† (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, meningitis‡, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

‡ Se han notificado casos causados por varicela de tipo salvaje o varicela de cepa vacunal en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes a los que se administró VARIVAX (la misma cepa de vacuna contra la varicela que en ProQuad).

Trastornos oculares

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto sordera nerviosa

Trastornos vasculares extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
eritema multiforme, púrpura Henoch Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens Johnson, quemadura de sol, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M M R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M M R II. Desde 1978, la vigilancia pos comercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje, pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE al prevenir el sarampión con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Post Comercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M M R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M M R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M M R II y VARIVAX (dosis1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M M R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65)]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M M R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69)]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M M R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1

Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M M R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Periodo de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M M R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M M R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M M R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M M R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Interacciones:

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M M R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina por sus siglas en inglés) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

La administración concomitante de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus, no se recomienda, puesto que no existen datos o estudios que lo soporten.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para este fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituida puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. Descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

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. 2020016874 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588
- Información para prescribir versión 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 dosis 0,5mL contiene Virus vivo atenuado de sarampión derivado de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn® 4,30 log TCID₅₀, Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de varicela de la cepa OKA/ MERCK 3,99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticoesteroides, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en una erupción más extensa asociada con la vacuna o en enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre >38,5°C (>101,3°F); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Generales

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión: La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercado sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo.

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- **Individuos inmunocomprometidos**
- **Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;**

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;**

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo: La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia: No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de post comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Reacciones adversas:

Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M M R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M M R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección separados fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M M R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M M R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de menor o igual que 0,02%). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (†).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringotraqueobronquitis infecciosa, amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, -apego, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión†, sarpullido, sarpullido tipo varicela†

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido tipo rubéola†, urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fiebre mayor o igual que 38,9°C ($\geq 102^\circ\text{F}$) equivalente a oral o anormal)†, eritema† o dolor/sensibilidad/molestia† en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación† en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección†

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Raro: contusión, picadura/ardor no venenos

Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos comercialización de M M R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones

sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster‡, infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos

apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis‡ (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, meningitis‡, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

‡ Se han notificado casos causados por varicela de tipo salvaje o varicela de cepa vacunal en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes a los que se administró VARIVAX (la misma cepa de vacuna contra la varicela que en ProQuad).

Trastornos oculares

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto

sordera nerviosa

Trastornos vasculares

extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales

dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritema multiforme, púrpura Henoch Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens Johnson, quemadura de sol, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M M R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M M R II. Desde 1978, la vigilancia pos comercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje, pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE al prevenir el sarampión con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Post Comercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M M R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M M R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M M R II y VARIVAX (dosis1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M M R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M M R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M M R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1

Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M M R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M M R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M M R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M M R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M M R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Interacciones:

Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M M R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina por sus siglas en inglés) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).

La administración concomitante de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus, no se recomienda, puesto que no existen datos o estudios que lo soporten.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para este fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. No inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

Precaución: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el nido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituida puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. Descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 122019 e información para prescribir versión 122019 allegados mediante radicado No. 20201066588

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.0 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.12 XOLAIR® 150 MG

Expediente : 19953339
Radicado : 20211030139
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición:

Cada mL contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

- Pólipos nasales

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta insuficiente a los corticoesteroides intranasales.

- Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso reacciones anafilácticas, cuando se administra el omalizumab. Por consiguiente, se debe tener a mano algún medicamento para el tratamiento inmediato de las reacciones anafilácticas tras la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, acuda al médico de inmediato. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos.

Desde la comercialización del producto se han registrado reacciones anafilácticas y anafilactoides después de la primera administración o de administraciones posteriores de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de dos horas.

Al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, los pacientes pueden, en contadas ocasiones, generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y reacciones similares a la enfermedad del suero (que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III) en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab. Estas reacciones comienzan típicamente 1-5 días después de la administración de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgiás, exantemas (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno y hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

- Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes alérgicos con riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la gravedad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 de cada 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando se viaje a zonas donde las helmintosis sean endémicas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, hay que pensar en retirar el tratamiento con Xolair.

- Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni de los estados asmáticos de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe tener cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

- Recomendación al usuario

Este producto debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Reacciones adversas:

- Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

** : Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

- Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría de frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

- Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg)

La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplían los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

- Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de Churg- Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangeítis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

- Descripción de las reacciones adversas de interés especial

-- Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

-- Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio.

Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

-- Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

- Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

-- Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

-- Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años-paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración de omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma o la UEC y el omalizumab.

- Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β 2 inhalados de acción breve o prolongada, modificadores de leucotrienos, teofilinas y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos medicamentos usuales contra el asma afectasen la inocuidad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso combinado de Xolair y una inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

- Urticaria espontánea crónica (UEC)

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (H1 o H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del que se le conoce en el asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ningún efecto importante de los antihistamínicos H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total. Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración



Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).



Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25'	>25-30'	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)											
	≥20-25'	>25-30'	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200'	
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3											225
>100-200	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 3											375
>200-300										375	525	
>300-400									450	525		
>400-500							375	375	525	600		
>500-600						375	450	450	600			
>600-700		225			375	450	450	525				
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600				
>800-900	225	225	300	375	450	525	600					
>900-1000	225	300	375	450	525	600						
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis					
>1100-1200	300	300	450	525	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis					
>1200-1300	300	375	450	525								
>1300-1500	300	375	525	600								

*En los ensayos clínicos pivotaes de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

- Poblaciones especiales-

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla. Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes. En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años. En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

- Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección. La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

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 versión NPI N/A 11 de dic de 2019 allegado mediante radicado No. 20211030139
- Información para prescribir versión NPI N/A 11 de dic de 2019 allegado mediante radicado No. 20211030139

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Adicionalmente, se recuerda al interesado que la indicación para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) afectados de pólipos nasales con respuesta

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiente a los corticoesteroides intranasales se encuentra en trámite (concepto del Acta No. 08 de 2021, numeral 3.4.2.6).

3.6.13. CLOTTAFAC[®] 1.5G/100ML POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20211037664 / 20211043254
Fecha : 08/03/2021
Interesado : LFB Biomedicaments

Composición:

Cada 100 mL de solución reconstituida contiene 1.5 g de Fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en adultos, adolescentes y niños con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.

Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo:

- Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
- Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cada vez que se administre CLOTTAFAC a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

- Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, CLOTTAFACT debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

- Reacciones alérgicas o anafilácticas

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

- Nivel de sodio

CLOTTAFACT contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

- Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

- Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

- Población pediátrica

Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron a partir de los datos clínicos de 47 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en tres estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 39 reacciones adversas en 14/47 pacientes (29,8%) que recibieron un total de 631 infusiones de CLOTTAFAC.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la comercialización. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de CLOTTAFAC.

En total, se describieron 44 reacciones adversas en 16/219 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 880 infusiones de CLOTTAFAC.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en la población adulta y pediátrica

Sistema - Órgano	Reacciones adversas	Frecuencia por infusión (N=821)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas o anafilácticas (Incluyendo choque anafiláctico, palidez, vómitos, tos, disminución de la presión arterial, escalofríos, urticaria)	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Frecuente

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Mareos	Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial) (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma	Poco frecuente
	Embolia pulmonar	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa	Poco frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Irritación cutánea	Poco frecuente
	Sudores nocturnos	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Poco frecuente

*vómitos asociados a dolores de cabeza

- Población pediátrica

Entre los 47 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 26 eran menores de 18 años, de los cuales 21 con menos de 12 años y 10 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la actualidad no se conoce ninguna interacción de CLOTTAFAC con otros medicamentos. Sin embargo, este medicamento no debe mezclarse con otros productos y/o fármacos antes de su uso.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

- Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.

-- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es: Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L)/(g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg)/(g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg

- 0,043 (g/kg)/(g/L) para los adultos y adolescentes menor 40 kg.

* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es: $1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$

El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es: $1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$ [o $0,050 \text{ (g/kg)/(g/L)}$] x 60 kg = 3 g.

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes menor 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes menor 40 kg.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Población pediátrica

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los niños y adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y adolescentes con un peso corporal \geq 40 kg. Por lo tanto, cuando es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

- Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v.16E175-04 allegado mediante radicado No. 20211037664
- Información para Prescribir versión v.16E175-04 allegado mediante radicado No. 20211037664

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información que presenta el interesado no es suficiente para sustentar las nuevas indicaciones propuestas, por tanto, las indicaciones deben permanecer como están actualmente aprobadas en el Registro Sanitario:

“Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada.”

En consecuencia, el interesado debe:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ajustar la información farmacológica del producto en consistencia con esta indicación.**
- **Allegar inserto e información para prescribir ajustada.**
- **Allegar “Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos “- ASS-RSA-FM110 ajustado.**

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.14. SOLIRIS ® 300 MG SOLUCION PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20028870
Radicado : 20211038861
Fecha : 03/03/2021
Interesado : Alexion Pharma Colombia SAS

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:

-Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

-Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a eculizumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.

El tratamiento con Soliris no debe ser iniciado en pacientes:

-con infección por Neisseria meningitidis no resuelta;

-que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se prevé que Soliris afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

- Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Soliris aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (Neisseria meningitidis). Puede producirse una enfermedad

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con Soliris. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Soliris y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información).

- Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con Soliris debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a Neisseria y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de Neisseria (diferentes de Neisseria meningitidis), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

- Reacciones asociadas a la infusión

La administración de Soliris puede causar reacciones asociadas a la infusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la infusión que obligara a interrumpir la administración de Soliris. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la infusión debe interrumpirse la administración de Soliris, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

- Inmunogenicidad

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con Soliris. En los ensayos de HPN controlados con

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo se han notificado pocas respuestas de anticuerpos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con Soliris, se han detectado anticuerpos a Soliris en 3/100 (3 %) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

- Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con Soliris, los pacientes con HPN y SHUa, se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes contra infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de Soliris a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Soliris sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con Soliris antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas contra los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

- Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con Soliris no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

- Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban Soliris, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Monitorización de pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa que reciben Soliris deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

-- Interrupción del tratamiento en la HPN

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con Soliris para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño del clon de HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina <5 g/dl o una disminución >4 g/dl en el plazo de una semana o menos; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con Soliris durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de Soliris se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son >50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticosteroides; o reinstauración del tratamiento con Soliris. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con Soliris. No se observó en ellos hemólisis grave.

-- Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con Soliris con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) grave en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 complicaciones de MAT graves en 2 pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de Soliris fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT grave ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con Soliris tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con Soliris deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de Soliris, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se produjesen complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de Soliris, debe considerarse reanudar el tratamiento con Soliris, tratamiento de soporte con PF/IP, o medidas de apoyo específicas de los órganos, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o anticoagulación.

- Material educativo

Todo médico que tenga intención de prescribir Soliris® debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe explicar al paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con Soliris® y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

- Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaringeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la infusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la infusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Prueba Coombs positiva ^c
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la infusión	

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por *E. coli* productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver párrafo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con Soliris.

Se han notificado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis por Neisseria gonorrhoeae, Neisseria sicca/subflava y Neisseria spp sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA, y en 3 % de los pacientes con SHUa y en 2 % de los pacientes con TENMO utilizando un ensayo de puente por ECL. En los estudios controlados con placebo de MGg refractaria no se observaron anticuerpos frente al medicamento. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de Soliris (ver también sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en los estudios C08-002, C08-003, C09-001r y C10-003, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

No se ha estudiado Soliris en pacientes pediátricos con MGg refractaria o con TENMO.

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años)

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver Tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

Soliris debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos, renales, neuromusculares o neuroinflamatorios.

Se puede considerar la administración de la infusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las infusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las infusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las infusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario calificado.

Posología

- Pacientes adultos

En hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (>18 años) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días.

En síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa),:

La pauta posológica en el SHUa para pacientes adultos (>18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1200 mg de Soliris mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 1200 mg de Soliris mediante infusión intravenosa de 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

- Pacientes pediátricos con HPN y SHUa

Los pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente.

En pacientes pediátricos con HPN y SHUa con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de Soliris consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30-<40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20-<30 kg	600 mg semanales	600 mg la 3ª semana; después
	x 2	600 mg cada 2 semanas
10-<20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5-<10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Soliris no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.

Para pacientes adultos con SHUa y para pacientes pediátricos con SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/IP/PFC (plasmaféresis o infusión de plasma, o infusión de plasma fresco congelado):

Tipo de intervención plasmática	Última dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de PF/RP/PPF	Pauta de la dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o infusión de plasma	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Monitorización del tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento crónico con Soliris, a menos que la interrupción de Soliris esté clínicamente indicada.

- Población de edad avanzada

Soliris puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con Soliris en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de Soliris en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

No administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolo. Soliris solo debe administrarse mediante infusión intravenosa según se describe a continuación.

La solución diluida de Soliris se administrará mediante infusión intravenosa durante 25-45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1-4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de Soliris durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la infusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de Soliris, se interrumpirá la infusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la infusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la infusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la infusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la infusión o anafilaxia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v10.1 allegado mediante radicado No. 20211038861
- Información para Prescribir versión CCDS v10.1 allegado mediante radicado No. 20211038861

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.15. SYNAGIS®100 MG SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 20094809
Radicado : 20211040170
Fecha : 04/03/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados (ver REACCIONES ADVERSAS/Experiencia postcomercialización).

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de Palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con Palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de Palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de Palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Palivizumab conlleva a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: ≥ 1/10; común: ≥ 1/100 a < 1/10; poco común ≥ 1/1000 a < 1/100; raro: ≥ 1/10000 a < 1/1000) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardiaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio IMPact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardiaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardiaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardiaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardiacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1
Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardiaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *

SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Pirexia
	Común	Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la sección ESTUDIOS CLÍNICOS.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio IMPact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardiaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso
Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMpact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

- Embarazo

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Palivizumab no está indicado para uso adulto y no se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales.

Tampoco se sabe si palivizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si podría afectar la capacidad reproductiva.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben Palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de Palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211040170
- Información para Prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211040170

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.16. CIMAHER

Expediente : 19950352
Radicado : 20211046583
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Cimab S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50 mg de Nimotuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de tumores epiteliales de cabeza y cuello en estadios avanzados, en combinación con radioterapia y en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes adultos con tumores gliales malignos de nuevo diagnóstico: glioblastoma multiforme en combinación con radioterapia y temozolamida y para astrocitoma anaplásico en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales recurrentes o refractarios.
- Tratamiento de pacientes pediátricos con tumores gliales de alto grado de malignidad de nuevo diagnóstico en combinación con radioterapia y radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes con tumores epiteliales malignos de esófago no operables en combinación con radioquimioterapia.
- Tratamiento de pacientes portadores de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado o metastásico en combinación con quimioterapia basada en gencitabina

Contraindicaciones:

Debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo murino: ioregf/r3, que presenten antecedentes de hipersensibilidad a este u otro producto derivado de células superiores u otro componente de este producto. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

CIMAHER® debe ser administrado con precaución en pacientes que hayan recibido tratamiento previo con el anticuerpo monoclonal murino ior®egf/r3. CIMAHER® debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedades crónicas en fase de descompensación, por ejemplo: cardiopatía isquémica, diabetes mellitus o hipertensión arterial. No se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

CIMAHER® no contiene preservante en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la infusión, desechándose cualquier remanente no utilizado. CIMAHER® diluido en infusión salina al 0,9% es física y químicamente estable durante 72 horas a una temperatura por debajo de 25 °C. Si se exceden estos límites, la infusión debe ser desechada.

Reacciones adversas:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las principales reacciones adversas que pudieran presentarse tras la administración del CIMASHER® consisten en reacciones leves o moderadas como temblores, escalofríos, náuseas, cefalea, vómitos, anemia, hipotensión o hipertensión arterial, fiebre y elevación de la fosfatasa alcalina, la TGP y la TGO. Otras reacciones menos frecuentes que pudieran aparecer consisten en somnolencia, desorientación, mialgias, disfasia motora, lenguaje incoherente, sequedad bucal, enrojecimiento facial, debilidad en los miembros inferiores (MI), artralgias, calambre en miembros inferiores, flebitis, aumento de creatinina, leucopenia, hematuria, dolor torácico y cianosis peribucal. Estas reacciones adversas responden al tratamiento con analgésicos y antihistamínicos en las dosis convencionales. En el estudio conducido en 88 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia, los eventos adversos (EA) coinciden con el perfil de seguridad del producto. Los más frecuentes relacionados con el producto fueron: mialgia (88), fiebre (24), cefalea (23), náuseas (21), artralgia (17), debilidad en MI (14) y calambre en MI (11). La mayor parte de los EA son de intensidad leve (310) y moderada (89).

Interacciones:

La interacción del CIMASHER® con otras drogas citostáticas se encuentra en fase de evaluación. Se ha demostrado sinergismo o potenciación de la actividad antitumoral cuando se han usado otros agentes inhibidores del EGFR en combinación con radioterapia.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Tumores avanzados de cabeza y cuello.

La dosis recomendada del CIMASHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia y/o quimioradioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Astrocitomas recurrentes pediátricos de alto grado de malignidad y de nuevo diagnóstico.

La dosis recomendada del CIMASHER® es de 150 mg/m administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas en monoterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 150 mg/m² cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Glioblastomas multiformes y astrocitomas anaplásicos en adultos. La dosis recomendada del CIMASHER® es de 200 mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Tumores malignos de esófago de origen epitelial no operables en combinación con radioquimioterapia.

La dosis recomendada del CIMASHER® es de 200mg administrados 1 vez a la semana durante 6 semanas, concomitante con la radioterapia. Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adenocarcinoma localmente avanzado o metastásico del páncreas, en combinación con quimioterapia.

La dosis recomendada del CIMASHER® es de 400 mg administrados una vez por semana, en combinación con quimioterapia. CIMASHER® se administrará hasta enfermedad progresiva o toxicidad inaceptable.

En todas las indicaciones clínicas, el CIMASHER® será administrado por vía intravenosa en 250 mL de solución salina en infusión rápida (30 minutos).

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados no progresores a la primera línea de quimioterapia.

La dosis recomendada de CIMASHER® es de 200 mg administrados 1 vez por semana por vía intravenosa (vena antecubital) durante seis semanas, después de evaluada la respuesta a la primera línea de quimioterapia (se tratarán los pacientes que no hayan progresado a su enfermedad, incluyendo pacientes con enfermedad estable, respuestas parciales y completas a esta terapia previa). Posteriormente se administrará una dosis de 200 mg cada 15 días (dosis de mantenimiento) hasta que el estado general del paciente lo permita.

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20211046583

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.17 NOVOEIGHT® 2000 UI POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090709
Radicado : 20211048586
Fecha : 15/03/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 2000 UI de Turoctocog alfa (N8) (factor VIII humano recombinante).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

NovoEight® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de excipientes.

Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

- Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos intravenosos que contienen proteínas, NovoEight® puede producir reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster, que en algunos pacientes pueden provocar reacciones alérgicas. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar al paciente suspender de inmediato el uso de NovoEight®, contactar a su médico y buscar tratamiento médico de urgencias. Se debe informar a los pacientes que los primeros signos de reacción por hipersensibilidad incluyen la urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. En caso de choque, debe implementarse el tratamiento médico estándar para choque.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas G (IgG) dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma empleando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII y es mayor los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida; no obstante, el riesgo es infrecuente.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del valor de títulos de inhibidores, los títulos bajos representan un riesgo menor de que se produzca una respuesta clínica insuficiente que los títulos elevados de inhibidores. En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de la coagulación deben controlarse cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica y exámenes de laboratorio apropiados. Si no se logra el nivel de actividad del factor VIII en plasma esperada, o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, deberán realizarse pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con un nivel elevado de inhibidores, el tratamiento con factor VIII puede resultar ineficaz y deberían considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe realizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de la hemofilia y en inhibidores del factor VIII.

- Población pediátrica

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las advertencias y precauciones antes mencionadas aplican tanto para adultos como para niños.

Reacciones adversas:

- Reacciones adversas al medicamento de estudios clínicos

Durante todos los estudios clínicos con NovoEight®, se reportó un total de 35 reacciones adversas en 23 de los 242 pacientes tratados previamente que recibieron NovoEight®. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia fueron las reacciones en el lugar de inyección, administración incorrecta de la dosis y el aumento de las enzimas hepáticas. De las 35 reacciones adversas, 2 se reportaron en 1 de los 31 pacientes menores de 6 años de edad, ninguna en los pacientes entre 6 y 12 años de edad, 1 en 1 de los 24 pacientes entre los 12 y los 18 años y se reportaron 32 en 21 de los 155 adultos (≥ 18 años).

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

- Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación utiliza la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas [SOC] y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de seriedad decreciente:

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia* en PTP	Frecuencia* en PUP	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Muy frecuente	Inhibición del factor VIII
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes		Cefalea, mareo, sensación de ardor
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes		Taquicardia sinusal, infarto agudo de miocardio
Trastornos vasculares	Poco frecuentes		Hipertensión, linfodema, hiperemia
		Frecuente	Crisis vasomotora, tromboflebitis superficial
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		Frecuente	Erupción, erupción eritematosa
	Poco frecuentes		Erupción, queratosis liquenoide, sensación de ardor en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes		Rigidez musculoesquelética, artropatía, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético
		Frecuente	Hemartrosis, hemorragia muscular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuente	Tos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes		Reacciones en el lugar de inyección***
		Frecuentes	Pirexia, eritema en el lugar de entrada del catéter
	Poco frecuentes		Fatiga, sensación de calor, edema periférico, pirexia
Investigaciones	Frecuentes		Aumento de enzimas hepáticas***
		Frecuentes	Positivo para

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			anticuerpos contra el factor VIII
	Poco frecuentes		Frecuencia cardíaca aumentada
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Vómito
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes		Administración incorrecta de la dosis
		Frecuentes	Reacción relacionada con la infusión
	Poco frecuentes		Contusión
Problemas relacionados con el medicamento		Frecuente	Trombosis por el dispositivo

* Cálculo basado en el número total de pacientes distintos en todos los ensayos estudios (214301), de los cuales 242 eran pacientes tratados previamente (PTP) y 59 eran pacientes sin tratamiento previo (PUP).

** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

*** Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen eritema, extravasación y prurito en el lugar de la inyección.

**** Entre las enzimas hepáticas elevadas figuran la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, la gamma-glutamilttransferasa y la bilirrubina.

Durante una exposición acumulada de más de 130,000 días de exposición (854.9 años-paciente), no se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 269 pacientes tratados previamente en los 3 estudios clínicos y 4 estudios PK.

Durante una exposición acumulada de más de 10,000 días de exposición (115.4 años-paciente) el estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo, se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes. El tiempo medio para el desarrollo de inhibidores fue de 17.5 días de exposición. Se identificaron mutaciones genéticas de alto riesgo en el 92.3% del total de inhibidores y 93.8% de los inhibidores de título alto confirmados. No se presentaron otros factores asociados significativamente al desarrollo de inhibidores.

- Población pediátrica

En los estudios clínicos que incluyeron 63 pacientes pediátricos tratados previamente entre 0 y 12 años de edad, y 24 adolescentes entre 12 y 18 años de edad, con hemofilia A grave, no se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de NovoEight® entre los pacientes pediátricos y los adultos.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas en los PUP

En total, se notificaron 46 reacciones adversas en 33 de los 60 pacientes que recibieron NovoEight®. La reacción adversa más frecuente fue la inhibición del factor VIII. Se observó el desarrollo de inhibidores del factor VIII en 26 de los 58 (44.8%) pacientes sin tratamiento previo; 16 (27.6%) con inhibidores de título alto y 10 (17.2%) de título bajo.

- Reacciones adversas de fuentes postcomercialización

No aplica - No se recibió nueva información significativa que incida en el perfil de seguridad de NovoEight®, de las fuentes posterior a la comercialización. En general, la distribución, la condición y el tipo de reacciones adversas provenientes de las fuentes posterior a la comercialización son comparables a las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Interacciones:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han registrado interacciones de los medicamentos del factor VIII de coagulación humano (ADNr) con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, y la condición clínica del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos con factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa como un porcentaje (con respecto a la concentración normal en el plasma humano) o en Unidades Internacionales (UI) (con respecto al estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una UI de actividad del factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma humano normal.

- Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en un hallazgo empírico, según el cual 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VIII en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina con la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

La dosis y la frecuencia de administración se deben siempre orientar hacia la efectividad clínica en cada caso en particular.

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe bajar del nivel de actividad plasmática indicado (en porcentaje del nivel normal o UI/dl) durante el periodo correspondiente. La siguiente Tabla se puede utilizar para establecer la dosis en caso de episodios hemorrágicos y cirugía:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Guía para establecer la dosis en episodios hemorrágicos y cirugía

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas) / duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
<i>Leve</i> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado bucal	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas, al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico, según lo indique el dolor, se resuelva o se logre la cicatrización.
<i>Moderada</i>		
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas por 3 a 4 días o más hasta que desaparezca el dolor y se resuelva la discapacidad aguda.
<i>Grave</i> Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la amenaza de muerte desaparezca.
Cirugía		
<i>Cirugía menor, incluyendo una extracción dental</i>	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<i>Cirugía mayor</i>	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que se logre una cicatrización adecuada de la herida, posteriormente continuar con el tratamiento durante al menos 7 días más para mantener la actividad del factor VIII entre el 30 % y el 60 % (UI/dl)

- Profilaxis

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 20 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal 2-3 veces por semana. En algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, es posible que se requieran intervalos de dosis más cortos o dosis más elevadas.

- Control durante el tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de factor VIII para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las inyecciones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un control preciso de la terapia de reemplazo mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VIII). La respuesta al factor VIII de cada paciente puede variar, logrando distintos niveles de recuperación in vivo y demostrando vidas medias diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en el caso de pacientes con un peso bajo o con sobrepeso. En un estudio de farmacocinética de dosis única en pacientes adultos, la exposición máxima (C_{máx}) y la exposición total (ABC) se incrementaron en función del índice de masa corporal (IMC), lo que indica que podrían requerirse ajustes en la dosis. Es posible que se requiera un incremento en la dosis en el caso de los pacientes con bajo peso (BMI <18.5 kg/m²); así como una reducción de la dosis en el caso de los pacientes con obesidad (BMI ≥30kg/m²); sin embargo, no se tienen datos suficientes para recomendar ajustes específicos en la dosis.

Cuando se usa un tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) basado en una prueba de coagulación de una etapa para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, el tipo de reactivo para el aPTT y el estándar de referencia que se utilicen en la prueba pueden afectar los resultados de la actividad del factor VIII. También, puede que se presenten discrepancias entre los resultados de las pruebas obtenidos mediante una prueba de una etapa basada en el aPTT y el ensayo cromogénico realizado según la Ph. Eur. Esto cobra gran importancia cuando hay cambios en el laboratorio o los reactivos utilizados en la prueba.

- Pacientes de edad avanzada

No existe experiencia en pacientes >65 años.

- Población pediátrica

Para la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes menores de 12 años, las dosis recomendadas son de 25 a 50 UI de factor VIII por kg de peso corporal cada 2 días o 25 a 60 UI de factor VIII por kg de peso corporal 3 veces por semana. Para pacientes pediátricos mayores de 12 años, las recomendaciones posológicas son iguales a las de los adultos.

- Cirugía

Existe poca experiencia en cirugías mayores en pacientes pediátricos

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586
- Información para Prescribir versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586
- Instructivo de uso versión CCDS v13 allegado mediante radicado No. 20211048586

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

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.18. NUWIQ 500 UI

Expediente : 20101728
Radicado : 20211051676
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simioctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos**

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = 2 x UI administradas / peso corporal (kg)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 02 allegado mediante radicado No. 20211051676
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051676

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.19. NUWIQ 1000 UI

Expediente : 20101733
Radicado : 20211051733
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

Uso institucional.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 02 allegado mediante radicado No. 20211051733
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051733

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.20. NUWIQ 250 UI

Expediente : 20087031
Radicado : 20211051712
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos**

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

Uso institucional.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión 02 allegado mediante radicado No. 20211051712
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051712

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.21. NUWIQ 2000 UI

Expediente : 20101740
Radicado : 20211051697
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = 2 x UI administradas / peso corporal (kg)

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

Uso institucional.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 02 allegado mediante radicado No. 20211051697
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051697

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.22. GONAL -F® INYECTOR 450 UI (33MCG)/0.75ML.

Expediente : 19950134
Radicado : 20201052144 / 20211035804
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 0.75ml contiene 33mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f[®] que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f[®] que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f[®] puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®].

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f[®] por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f[®], debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f[®] se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

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. 2021000307 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, 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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144
- Información para prescribir Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144
- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052144

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.23. GONAL -F ® INYECTOR 900 UI (66MCG)/1.5ML.

Expediente : 19950135
Radicado : 20201052783 / 20211037695
Fecha : 02/03/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5ml contiene 66mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

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. 2021000308 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.17, 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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052783
- Información para prescribir Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052783
- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052783

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.24. GONAL-F® 300 UI (22 MCG) /0.5 ML INYECTOR (FOLITROPINA ALFA (R-HFSH))

Expediente : 19950133
Radicado : 20201048380 / 20211035793
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 22mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f[®], tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f[®] en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f[®] que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f[®] que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f[®] puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f[®].

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f[®] por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f[®], debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f[®] se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

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. 2021000306 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, 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.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201048380
- Información para prescribir versión Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201048380
- Instructivo de uso versión v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201048380

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.25. NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 30 MU / 0,5 ML

Expediente : 19906434
Radicado : 20211038646 / 20211040822
Fecha : 04/03/2021
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 30 millones de unidades (MU/300 microgramos (mcg)) de filgrastim en 0,5 mL (0,6 mg/mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional para enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica (PBPCs, por sus siglas en inglés).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con una Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos relacionados.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales en todas las indicaciones

Hipersensibilidad

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Eventos adversos pulmonares

Se han observado eventos adversos pulmonares, especialmente enfermedad pulmonar intersticial, después de la administración de G-CSF. Los pacientes con antecedentes recientes de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en un riesgo mayor. La aparición de signos pulmonares, tales como tos, fiebre y disnea asociados con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés). Se debe interrumpir la administración de Neupogen y administrar el tratamiento adecuado.

Glomerulonefritis

Se ha observado glomerulonefritis en pacientes a quienes se les suministra filgrastim y pegfilgrastim. En general, eventos de glomerulonefritis que se resolvieron después de la reducción o retiro de la dosis de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo de los análisis de orina.

Síndrome de extravasación capilar

Se ha observado síndrome de extravasación capilar, el cual puede poner en riesgo la vida del paciente si el tratamiento se demora, después de la administración del tratamiento con G-CSF, el cual se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Se debe hacer seguimiento riguroso a los pacientes que presentan síntomas de síndrome de extravasación capilar y suministrarles tratamiento estándar sintomático, el cual podría necesitar cuidados intensivos.

Esplenomegalia y Ruptura esplénica

En general se han observado casos asintomáticos de esplenomegalia y casos de rotura de bazo en pacientes y donantes sanos después de la administración de Neupogen. Algunos casos de rotura de bazo fueron fatales; por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente el tamaño del bazo (p.ej., exploración clínica, ultrasonido).

Se debe pensar en la posibilidad de un diagnóstico de ruptura esplénica en donantes y/o pacientes que presenten dolor abdominal superior izquierdo o dolor irradiado al hombro izquierdo. Se tuvo en cuenta las reducciones en la dosis de Neupogen para disminuir o detener la progresión del agrandamiento del bazo en pacientes con neutropenia crónica severa y fue necesaria una esplenectomía en el 3 % de los pacientes.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome mielodisplásico o Leucemia mieloide crónica

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

Leucemia mieloide aguda

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Trombocitopenia

Se ha observado trombocitopenia en pacientes a los cuales se les ha administrado Neupogen. Se debe hacer un seguimiento riguroso a los recuentos de plaquetas, especialmente durante las primeras semanas de la terapia con Neupogen. Se debe tener en cuenta la interrupción temporal o reducción de la dosis en pacientes con neutropenia crónica severa que presenten trombocitopenia (conteo de plaquetas < 100 × 10⁹/L).

Leucocitosis

Conteos leucocitarios de 100 × 10⁹/L o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes con cáncer que reciben Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el conteo leucocitario supera 50 × 10⁹/L después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Cuando se administra para movilización de PBPC, el tratamiento con Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta > 70 × 10⁹/L.

Inmunogenicidad

Al igual que con los productos terapéuticos de naturaleza proteica, existe una posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de producción de anticuerpos contra filgrastim es en general baja. Los anticuerpos de unión aparecen según lo esperado con todos los productos biológicos; sin embargo, en la actualidad no se han asociado con la actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha observado aortitis después de la administración de G-CSF en sujetos sanos y pacientes con cáncer.

Los síntomas presentados incluyen fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y aumento de los marcadores de inflamación (p.ej., proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante tomografía computarizada y en general se resolvió después de retirar la administración de G-CSF.

Advertencias y precauciones especiales asociadas con comorbilidades

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones especiales en el rasgo de células falciformes y la enfermedad de células falciformes

Se han reportado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, con el uso de Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Los médicos deben tener precaución al prescribir Neupogen en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Osteoporosis

Se puede indicar monitoreo de la densidad ósea en pacientes con osteopatía subyacente que se sometan a la terapia continua con Neupogen durante más de 6 meses.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Neupogen no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica por encima de los esquemas posológicos establecidos.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la información para prescribir de los distintos agentes quimioterapéuticos utilizados).

Efecto de la quimioterapia en los eritrocitos y trombocitos

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Ha habido informes de GvHD (enfermedad de injerto contra el huésped) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios.

Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC
La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucoféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucoféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucoféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucoféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$.

No deben realizarse leucoféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alogénas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alogénas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de GvHD aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Neupogen no se debe administrar a pacientes con neutropenia crónica grave que desarrollen leucemia o que presenten evidencia de evolución leucémica.

Biometría hemática

Existen otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Biometría hemática

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente (ver arriba).

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

En todos los pacientes

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas.

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más serias que pueden aparecer durante el tratamiento con Neupogen incluyen: reacción anafiláctica, eventos adversos pulmonares serios (incluida la neumonía intersticial y el ARDS), síndrome de extravasación capilar, esplenomegalia severa/ruptura esplénica, transformación a síndrome mielodisplásico o leucemia en pacientes con NCG, GvHD en pacientes que reciben trasplante alogénico de médula ósea o trasplante de células madre de sangre periférica y crisis de anemia de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes.

Las reacciones adversas que se notifican con más frecuencia son pirexia, dolor musculoesquelético (que incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de cuello), anemia, vómito y náuseas. En los ensayos clínicos, en pacientes con cáncer, el dolor músculo esquelético fue leve o moderado en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%.

b. Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en la siguiente tabla describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Infecciones e infestaciones		Sepsis Bronquitis Infección de las vías respiratorias altas Infección del tracto urinario			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia ^e	Esplenomegalia ^a Disminución de la hemoglobina ^e	Leucocitosis ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de anemia de células falciformes	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al medicamento Hipersensibilidad ^a Enfermedad de injerto contra el huésped ^b	Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito ^e Aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre	Hiperuricemia Aumento del ácido úrico en la sangre	Disminución de la glucosa en la sangre Seudogota ^a (Condrocalcinosis Pirofosfato) Alteración en el volumen de los fluidos	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareo Hipoestesia Parestesia			
Trastornos vasculares		Hipertensión Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^d	Síndrome de extravasación capilar ^a Aortitis	

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Disnea Tos ^a Dolor orofaríngeo ^{a,e} Epistaxis	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hipoxia		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^{a,e} Vómito ^{a,e} Náuseas ^a	Dolor oral Estreñimiento ^e			
Trastornos hepatobiliares		Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato transaminasa elevado Gamma-glutamil-transferasa elevado		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ^a	Erupción ^a Eritema	Erupción maculopapular	Vasculitis cutánea ^a Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^c	Espasmos musculares	Osteoporosis	Disminución de la densidad ósea Exacerbación de artritis reumatoide	
Trastornos renales y urinarios		Disuria Hematuria	Proteinuria	Glomerulonefritis Anormalidades en la orina	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Pirexia	Dolor torácico ^a Dolor ^a Astenia ^a Malestar ^e Edema periférico ^e	Reacción en el sitio de la inyección		
Lesiones, intoxicación y complicaciones quirúrgicas		Reacciones a la transfusión ^e			

^a Ver sección c (Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

^b Se han notificado casos de *GvHD* y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de médula ósea (ver sección c)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

^d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea o movilización de *PBPC* en la experiencia poscomercialización

^e Eventos adversos con mayor incidencia en pacientes que recibieron Neupogen en comparación con el grupo placebo y asociados con secuelas de malignidad subyacente o quimioterapia citotóxica.

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

En los estudios clínicos se han observado reacciones tipo hipersensibilidad incluidas anafilaxis, erupciones, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión las cuales aparecen en el tratamiento inicial o posterior y en la experiencia posterior a la comercialización. En general, las notificaciones fueron más comunes después de la administración IV. En algunos casos los síntomas han reaparecido con la reexposición, indicando una relación casual. Neupogen se debe interrumpir de manera permanente en pacientes que presenten una reacción alérgica seria.

Eventos adversos pulmonares

En los estudios clínicos y en el esquema después de la comercialización se han observado efectos adversos pulmonares incluidos enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar e infiltración pulmonar, en algunos casos con desenlace clínico de deficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), los cuales pueden ser mortales.

Esplenomegalia y Ruptura esplénica

Se han observado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica después de la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Síndrome de extravasación capilar

Se han notificado casos de síndrome de extravasación capilar con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Vasculitis cutánea

Se ha observado vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes a quienes se les suministra Neupogen. Después de un largo periodo de uso, la vasculitis se ha notificado en el 2% de los pacientes con NCG.

Leucocitosis

Se observó leucocitosis ($WBC > 50 \times 10^9/L$) en el 41% de los donantes y en la trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) después de la administración de filgrastim y se observó leucoféresis en el 35% de los donantes.

Síndrome de Sweet

Se han observado casos del síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril aguda) en pacientes tratados con Neupogen.

Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato)

Se ha notificado Pseudogota (condrocalcinosis pirofosfato) en pacientes con cáncer tratados con Neupogen.

GvHD

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido informes de GvHD y muertes en pacientes a quienes se les suministra G-CSF después del trasplante alogénico de médula ósea.

d. Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

e. Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave (NCG), recibiendo tratamiento crónico con Neupogen.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración:

Intravenosa
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia citotóxica aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Método de administración

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conteo de Neutrófilos (CAN)	Ajuste de la Dosis de Neupogen
$> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece $> 1,0 \times 10^9/L$ durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucoféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucoféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucoféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucoféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucoféresis en el período comprendido en que el CAN aumenta desde $< 0,5 \times 10^9/L$ a $> 5,0 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucoféresis. En otras circunstancias, se recomiendan leucoféresis adicionales.

Método de administración

Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea.

Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora: Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 a 5 días consecutivos. La leucoféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Método de administración

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se estabilice por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Método de administración

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

Ancianos

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años.

La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Versión 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20211040822
- Información para Prescribir versión Versión 5 de agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20211040822

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe allegar el plan de gestión de riesgos-PGR debido a que no se encuentra el anexo correspondiente.

Así mismo, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.26. Ig VENA 5 g/100 ml

Expediente : 19945796

Radicado : 20201056533 / 20211046815

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 11/03/2021
Interesado : Kedrion S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l:

- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

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

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

- Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.
- Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.
- Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
- Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
- Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

- Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

- Náuseas
- Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
- Dolor muscular
- Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión
- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina
- Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteïnemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días

- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- Síndrome de Guillain Barré:

0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

- Enfermedad de Kawasaki:

Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días. Durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg Dosis de mantenimiento: 1 g/kg o 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos Cada 2-4 semanas o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería

Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal.

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. 2020016872 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, 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 allegado mediante Radicado No. 20211046815

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.6.27. VENTIA 2%

Expediente : 20048078
Radicado : 20201089279 / 20211052185
Fecha : 18/03/2021
Interesado : Kamada LTD

Composición: Cada frasco de 50 ml contiene: Alfa 1 Antitripsina 2% en solución salina amortiguada con fosfato.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Limitaciones de Uso:

- El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa1-PI, incluyendo a VENTIA® 2% en exacerbaciones pulmonares y en la progresión de enfisema en la deficiencia de Alfa 1-

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antitripsina no ha sido demostrado de forma concluyente en ensayos clínicos aleatorios controlados.

- Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo y mantenimiento crónico con VENTIA® 2% en individuos no se encuentran disponibles.
- VENTIA® 2% no está indicado como terapia para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha establecido una grave deficiencia de Alfa1-PI.

Contraindicaciones:

- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA.
- Pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT.

Precauciones y advertencias:

- Puede contener trazas de IgA
- Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA y con anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.
- Monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión.
- Sí se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión.
- Tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.
- Debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos.

La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones adversas:

La reacción adversa grave observada durante los estudios clínicos con AAT fue la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco c (> 0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La administración de AAT se detalla a continuación:

- Solo para uso intravenoso.
- Use una técnica aséptica para todos los pasos de preparación y administración.
- Administrar AAT solo; No mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.
- Administre el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las tres horas posteriores a la entrada de los viales.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de AAT es de 60 mg / kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa.

- Administrar a una tasa que no exceda los 0,2 mL/kg de peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.

No se han realizado estudios de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.

La población tratada con Kamada-AAT en dos estudios clínicos tenía 40-74 años, 54% hombres, 100% caucásicos y tenía deficiencia congénita de AAT con evidencia clínica de enfisema.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

La dosificación para pacientes geriátricos debe ser apropiada para su situación general. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años.

- Utilice siempre un filtro en línea de 5 micrones (no incluido) durante la infusión.
- Si se producen eventos negativos, reduzca la tasa o interrumpa la infusión hasta que los síntomas desaparezcan. Reanude la infusión a una tasa tolerada por el paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016876 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, 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
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211052185

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio en cuanto a los aspectos de calidad.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. VÍA PARA LA EVALUACIÓN DE UN ANTICUERPO MONOCLONAL COMPETIDOR

Radicado : 20211051416
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Aristizábal y Jiménez Abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a lo siguiente, teniendo en cuenta los antecedentes referidos en la correspondencia remitida:

1. ¿En el concepto de la SEMNNIMB, todo anticuerpo monoclonal competidor debe ir por la ruta completa de comparabilidad, en alineación al Decreto 1782 y a la información presentada por Invima en el Evento de Biosimilares Latam 2020?
2. ¿Está la SEMNNIMB exigiendo la ruta de comparabilidad completa para todo anticuerpo

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monoclonal que solicite registro sanitario como Medicamento Biológico Competidor (MBC) es decir para un anticuerpo monoclonal que no es de referencia?

3. Si la respuesta a alguna de las preguntas anteriores es negativa, solicito atentamente me aclare el argumento legal y técnico para apartarse de la normatividad vigente en Colombia, frente a la aprobación de MBC complejos específicamente, anticuerpos monoclonales.

CONCEPTO: Frente a las preguntas formuladas, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que sus conceptos se rigen por lo establecido en el Decreto 1782 de 2014 y las Resoluciones que lo reglamentan en los cuales se establece que los medicamentos biológicos competidores pueden optar por cualquiera de las tres rutas definidas. Cada caso se evaluará individualmente con base en la información que se allegue a la luz del estado del arte y en el marco de la normatividad colombiana vigente.

3.7.2. TERIPARATIDA

Radicado : 20211010773 / 20211011348
Fecha : 26/01/2021
Interesado : Aulen Pharma S.A. / Exeltis S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar si la Norma Farmacológica 8.2.6.0.N10 con ATC H05AA02 asignada para el producto con principio activo Teriparatida concentración 250µg/mL forma farmacéutica: solución inyectable y con la misma vía de administración; aplica para Teriparatida de origen biológico y Teriparatida de origen sintético, sin ninguna distinción del origen entre los dos; o si por el contrario se requiere especificar en la Norma Farmacológica el origen del producto, indicando “Teriparatide de origen biológico y Teriparatide de origen por síntesis”.

Si la Sala Especializada llegara a considerar que no es necesario realizar la diferenciación en la Norma farmacológica de acuerdo al origen de la Teriparatida, ¿que requisitos deben presentar ante la Sala Especializada el producto de origen por síntesis? y ¿debe presentar algún requisito frente al producto de origen biológico?

Adicionalmente, el Grupo de Apoyo a Salas solicita también aclarar a la Sala si corresponde al mismo producto los principios activos Hormona recombinante humana paratiroidea (RHU-PTH I-34) Teriparatida (RHPTH I-34) y Teriparatida (origen ADN recombinante), solución inyectable concentración 250 µg/mL que tiene la misma Norma farmacológica 8.2.6.0.N10 como figura en los folios 181 y 182 de la Norma Farmacológica versión Agosto 2020, o si corresponden a productos diferentes.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que teriparatida de origen biológico y teriparatida de origen sintético deben estar en la misma norma farmacológica y que el interesado debería suministrar la información que permita comparar el producto sintético con el producto biológico.

La Sala aclara que “hormona recombinante humana paratiroidea (RHU-PTH I-34) teriparatida (RHPTH I-34)” y “teriparatida (origen ADN recombinante)”, solución inyectable concentración 250 µg/mL corresponden al mismo producto (aminocidos 1-34 de la hormona paratiroidea), incluidos en la norma 8.2.6.0.N10.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Así mismo, aclara que la hormona paratiroidea completa (contiene 84 aminoácidos) está incluida en la norma 9.2.3.0.N10.

3.7.3. BANTACE

Radicado : 20211045109
Fecha : 10/03/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a lo siguiente, teniendo en cuenta los antecedentes referidos en la correspondencia remitida:

1. De acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki y conforme al concepto emitido mediante Acta 17 de 2020 “Dicho lo anterior, nos permitimos informar que con base en el marco legal expuesto no es procedente acceder a la petición, consistente en informar el título o código de los estudios clínicos, preclínicos, así como, el título de las publicaciones del producto BANTACE® Abcertin que reposan en los archivos del Invima, toda vez que la información fue proporcionada por el interesado con el fin de soportar la solicitud de evaluación farmacológica”, se nos informe en dónde se encuentran publicados o referenciados los estudios clínicos y los informes de investigación o publicaciones que fueron presentados dentro del trámite de registro sanitario de BANTACE y que el INVIMA menciona que reposan en sus archivos.

2. Se nos informe la referencia o nombre de todos los estudios clínicos presentados dentro de la solicitud de registro sanitario de BANTACE y que fueron tenidos en cuenta por el INVIMA para conceder el registro sanitario.

3. De acuerdo al concepto emitido mediante Acta 02 de 2020, numeral 3.7.2, “La sala realizó una evaluación integral del producto Abcertin, que incluyó estudios clínicos, uno de los cuales utilizó como comparador activo el producto Cerezyme”, solicitamos se nos informe ¿Cuál es la referencia o nombre del estudio clínico allegado dentro del proceso de solicitud de registro sanitario de BANTACE donde utilizó como comparador activo el producto Cerezyme?

4. Teniendo en cuenta que la evaluación farmacológica del producto Abcertin fue negada en tres (3) oportunidades, en atención a que no era posible hacer un análisis de la relación riesgo-beneficio adecuada para el producto, a la falta de estudios clínicos y planes de gestión de riesgo, se nos informe de manera precisa cuál fue la información que allegó el titular para subsanar estos motivos de negación y que llevaron al convencimiento de la Sala Especializada para aprobar la evaluación farmacológica.

5. Se nos informe la referencia o nombre de los estudios clínicos presentados en los cuales se demostró un mayor número de pacientes de los estudios fase II y III de BANTACE con respecto al presentado inicialmente con la solicitud de evaluación farmacológica del 26 de noviembre de 2014.

CONCEPTO: Frente a las preguntas formuladas, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera:

- **Pregunta:**

1. De acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki y conforme al concepto emitido mediante Acta 17 de 2020 “Dicho lo anterior, nos permitimos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



informar que con base en el marco legal expuesto no es procedente acceder a la petición, consistente en informar el título o código de los estudios clínicos, preclínicos, así como, el título de las publicaciones del producto BANTACE® Abcertin que reposan en los archivos del Invima, toda vez que la información fue proporcionada por el interesado con el fin de soportar la solicitud de evaluación farmacológica”, se nos informe en dónde se encuentran publicados o referenciados los estudios clínicos y los informes de investigación o publicaciones que fueron presentados dentro del trámite de registro sanitario de BANTACE y que el INVIMA menciona que reposan en sus archivos.

2. Se nos informe la referencia o nombre de todos los estudios clínicos presentados dentro de la solicitud de registro sanitario de BANTACE y que fueron tenidos en cuenta por el INVIMA para conceder el registro sanitario.

- Respuesta preguntas 1 y 2:

El soporte clínico allegado por el interesado consiste en tres estudios, uno en voluntarios sanos para evaluar farmacocinética y seguridad, otro en pacientes que estaban recibiendo Cerezyme y fueron cambiados a recibir Abcertin (con información de seguimiento adicional de estos pacientes) y otro en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, los cuales en conjunto con la información preclínica, de caracterización y los antecedentes comerciales, permitieron a la Sala conceptuar favorablemente la evaluación farmacológica en el contexto de la enfermedad de Gaucher tipo 1.

- Pregunta:

3. De acuerdo al concepto emitido mediante Acta 02 de 2020, numeral 3.7.2, “La sala realizó una evaluación integral del producto Abcertin, que incluyó estudios clínicos, uno de los cuales utilizó como comparador activo el producto Cerezyme”, solicitamos se nos informe ¿Cuál es la referencia o nombre del estudio clínico allegado dentro del proceso de solicitud de registro sanitario de BANTACE donde utilizó como comparador activo el producto Cerezyme?

- Respuesta:

A la pregunta 3, la Sala aclara que el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.2, no hace referencia a un estudio cabeza-cabeza, sino al estudio en que se reemplazó un producto por otro, que es una forma de comparación.

- Pregunta:

4. Teniendo en cuenta que la evaluación farmacológica del producto Abcertin fue negada en tres (3) oportunidades, en atención a que no era posible hacer un análisis de la relación riesgo-beneficio adecuada para el producto, a la falta de estudios clínicos y planes de gestión de riesgo, se nos informe de manera precisa cuál fue la información que allegó el titular para subsanar estos motivos de negación y que llevaron al convencimiento de la Sala Especializada para aprobar la evaluación farmacológica

- Respuesta:

Como información adicional, el interesado allegó un análisis comparativo de los resultados de seguimiento de pacientes que recibieron Abcertin con datos históricos de pacientes que recibieron Cerezyme.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala insiste en que finamente recomendó la aprobación del producto tras hacer una evaluación integral de toda la información global, preclínica, clínica y farmacéutica. Las dudas remanentes de la evaluación clínica quedaron razonablemente despejadas al cotejar toda la información aportada por el interesado.

Hasta el momento no le ha sido remitida a la Sala información que le permita rebatir el concepto sobre la seguridad y eficacia del producto Abcertin. La Sala recuerda al interesado que siempre hay limitaciones de información, especialmente cuando se trata de enfermedades raras y se mantiene atenta al surgimiento de información adicional que pueda afectar el balance beneficio-riesgo de un producto, la cual debe ser informada al Invima en forma concreta por las rutas establecidas.

- **Pregunta:**

5. Se nos informe la referencia o nombre de los estudios clínicos presentados en los cuales se demostró un mayor número de pacientes de los estudios fase II y III de BANTACE con respecto al presentado inicialmente con la solicitud de evaluación farmacológica del 26 de noviembre de 2014.

- **Respuesta:**

El interesado no presentó estudios adicionales con mayor número de pacientes, sin embargo, presentó una argumentación basada en la rareza de la enfermedad y la evidencia preclínica, clínica y postcomercialización disponible en su momento, que condujo a la Sala a conceptuar favorablemente sobre el balance riesgo-beneficio de imiglucerasa (Abcertin) para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Si bien la sala considera que el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos es un factor importante, existen otros factores a considerar para conceptuar sobre el balance riesgo-beneficio que, en cada caso particular, pueden implicar variaciones en los conceptos de la Sala.

3.7.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO CLÍNICO

Radicado : 20201234034
Fecha : 07/12/2020
Interesado : Exeltis S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto sobre el protocolo de estudio clínico Diosmetina/Hesperidina/Dobesilato de calcio asociado a insuficiencia venosa crónica, de acuerdo con lo expuesto en la correspondencia remitida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no considera pertinente la autorización a priori de un protocolo de estudio de investigación para este tipo de preparados condicionado a una posible aprobación, dado que son tiempos y procesos normativos independientes. Adicionalmente, si el estudio va a ser desarrollado en México, debe ser la autoridad de ese país, la competente para evaluar y autorizar el protocolo.

3.7.5. VYZULTA®

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20163006
Radicado : 20201174009
Fecha : 25/09/2020
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:
Cada mL contiene 0.24mg de Latanoprosteno bunod

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a la posibilidad de manejar en la información para prescribir la Exacerbación asmática como advertencias y precauciones y Queratits herpética como una contraindicación, lo anterior de acuerdo con la correspondencia remitida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acoge la solicitud del interesado en el sentido de incluir “exacerbación asmática” en advertencias y precauciones y “queratitis herpética” como una contraindicación.

3.7.6. STRENSIQ 40 MG /ML SOLUCION PARA INYECCION STRENSIQ 100 MG /ML SOLUCION PARA INYECCION

Radicado : 20211062391
Fecha : 05/04/2021
Interesado : Audifarma S.A.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la indicación del producto Strensiq (Asfotasa Alfa), en el sentido de aclarar si los pacientes con resultados favorables al tratamiento con el producto Strensiq podrán continuar con dicho tratamiento después de los 12 años, lo anterior teniendo en cuenta las consideraciones de la correspondencia remitida.

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

3.7.7. FÓRMULAS DE MÚLTIPLES MICRONUTRIENTES EN EMBARAZO

Radicado : 20211063640
Fecha : 06/04/2021
Interesado : Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se acepten las fórmulas de múltiples micronutrientes como medicamentos para prevención de complicaciones durante el embarazo, el parto y postparto inmediato; y que en caso de continuar considerándose suplementos se retire de los empaques la frase “no consumir durante el embarazo y la lactancia” que representa una contradicción para un producto farmacológico aprobado como suplemento multivitamínico prenatal.

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

3.7.8. SOFOSBUVIR 400 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20139322
Radicado : 20201141860 / 20211025987
Fecha : 14/08/2020 // 16/02/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios / Lloreda & Camacho

Composición: Cada tableta contiene 400 mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio del radicado No. 20201101982, remitida por CIPLA LTD asociada al principio activo Sofosbuvir.

Asimismo, el interesado Lloreda & Camacho mediante derecho de petición radicado No. 20211025987 solicita que en virtud del procedimiento de revisión de oficio ya iniciado se adopten de forma oportuna las decisiones pertinentes, y ajustadas a derecho, para que se respete y se haga efectivo el derecho a la protección de datos otorgada a Gilead Sciences en Colombia, de tal forma que, tal y como lo establece la legislación vigente, ningún tercero pueda tener una autorización sanitaria de comercialización hasta tanto la protección de datos otorgada no haya expirado.

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

3.7.9. LOBPA ® 125MG LOBPA ® 75MG LOBPA ® 100MG

Expediente : 20188412 / 20188428 / 20188429
Radicado : 20201164219 / 20211079099
20201164489 / 20211078403
20201164492 / 20211078933
Fecha : 22/04/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios / Lafrancol S.A.S.

Composición:

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene 125 mg de Palbociclib
Cada cápsula contiene 75 mg de Palbociclib
Cada cápsula contiene 100 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto en cuanto a la evaluación de la respuesta al requerimiento realizado en visita a las instalaciones del fabricante de los productos en referencia, si la misma soporta la solicitud de los Registros Sanitarios del competidor, en estudio bajo los expedientes 20188412, 20188428 y 20188429, y si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador, que hoy cuenta con Registro Sanitario y protección de datos vigente.

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

3.7.10 SARCLISA®

Radicado : 20211053189
Fecha : 19/03/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de mayo de 2021 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Sarclisa® (isatuximab) (Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1 y Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1).

3.7.11 KEYTRUDA® 100mg

Radicado : 20211051829
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de mayo de 2021 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Keytruda® 100mg (pembrolizumab) (Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.2 y 3.4.2.9).

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 20201191240
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución 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. 11 de 2020 numeral 3.4.2.5 y solicita concepto frente a los siguientes puntos:

1. Dado que se presentaron estudios controlados que cubren población; ¿Por qué se rechaza la indicación solicitada para el grupo poblacional a partir de 12 años el cual está cubierto por los estudios clínicos controlados presentados al INVIMA?

2. El Asma Eosinofílica Grave (AEG) en población de 6 a 11 años es una enfermedad de baja prevalencia y el reclutamiento de pacientes para lograr el tamaño de muestra acostumbrada es técnicamente imposible para así llevar a cabo un estudio clínico controlado estándar (placebo randomizado).

¿Cuáles son los requerimientos adoptados en la normatividad sanitaria vigente colombiana que permita sugerir como suficiente un tamaño de muestra en estos casos?

3. ¿Cuál es la lista de requerimientos establecidos en la normatividad sanitaria vigente colombiana para lograr la aprobación de la evaluación farmacológica de una nueva indicación en población pediátrica?

4. ¿Cuál es la alternativa permitida en la normatividad sanitaria vigente colombiana o indicada por Comisión Revisora para llevar estudios controlados en pequeñas poblaciones como las que obedecen a enfermedades raras, o de alta severidad?

5. Dado que tanto EMA como FDA han emitido lineamientos para abordajes de extrapolación¹ de información clínica, ¿Cuáles son las guías científicas internacionales que adopta Comisión Revisora para evaluar la eficacia y seguridad de un producto a ser usado para el tratamiento de una enfermedad muy rara en una población objetivo como niños de 6 a 11 años?

6. Frente a los casos donde hay un componente ético al exponer una población pediátrica con Asma Eosinofílica Grave (AEG) a un placebo (cuando ya se ha demostrado sólidamente la eficacia y seguridad del medicamento en adolescentes y adultos), desde el punto de vista de la normatividad sanitaria local, ¿Cuál debe ser el manejo del componente ético en estos casos para proceder a efectuar estudios controlados para establecer el balance de su eficacia y seguridad como lo requiere Comisión Revisora en este caso?

7. Con base en la información presentada sobre la baja prevalencia de AEG en población pediátrica, ¿Por qué para Colombia no se considera apropiado extrapolar la información de estudios controlados en población adolescente y adulta, para soportar la seguridad y eficacia de este producto para población a partir de 6 años?.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que, a su juicio, la respuesta dada por el interesado no es satisfactoria para responder las inquietudes planteadas en cuanto a la incertidumbre de la eficacia y seguridad de mepolizumab para el tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos (6 a 18 años) inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional. La Sala recuerda al interesado que la ampliación de grupo etario para incluir a menores de 18 años requiere de estudios clínicos adicionales por cuanto el comportamiento de los medicamentos en esos grupos tanto en aspectos farmacocinéticos como farmacodinámicos y efectos adversos pueden ser diferentes, así como el comportamiento de la enfermedad; son bien conocidos los casos de diferencia de respuesta según diferentes grupos.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios allegados incluyeron 37 pacientes entre 12 y 18 años, lo cual implica que se dispone de información limitada respecto a eficacia y seguridad en este grupo poblacional, máxime cuando se trata de un principio activo que produce un importante efecto en el sistema inmunológico que va a requerir tratamiento prolongado.

Si bien, existen guías establecidas para el manejo de algunas enfermedades específicas, así como para la evaluación de medicamentos con miras a extrapolar resultados de estudios en adultos a niños, éstas no permiten siempre establecer con seguridad dicha extrapolación, además de que no determinan necesariamente el comportamiento favorable en esas enfermedades; la Sala le recuerda al interesado que los conceptos emitidos son conceptos integrales, a la luz del estado del arte, teniendo en cuenta la información allegada, las características de la condición de salud y los tratamientos disponibles. Los conceptos y guías de otras agencias reguladoras, son tenidos en cuenta por la Sala como antecedentes importantes, sin que los considere vinculantes.

La mejor forma de establecer la certeza en relación con un balance beneficio-riesgo de un medicamento en una indicación es con la experimentación, no con la suposición, ni a partir de extrapolaciones, para esto es el ensayo clínico.

3.8.2. EXTRACTO SECO DE CORTEZA DE ABEDUL (80% Betulina) 10% OLEOGEL ESTÉRIL

Expediente : 20173547
Radicado : 20191236260 / 20211041959
Fecha : 03/12/2020
Interesado : Alatin Resources INC. y Aristizábal y Jimenez Abogados

Composición: Cada 100 g de Oleogel contienen: 10 g de extracto (como extracto seco, refinado) de corteza de abedul de *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. así como híbridos de ambas especies, correspondientes a 7,2 – 8,8 g de Betulina)

Forma farmacéutica: Oleogel estéril

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 el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 y lo expuesto por la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2020 numeral 3.3.1, con el fin de aclarar la Sala Especializada donde procede el estudio de la Evaluación Farmacológica del producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que por su condición de extracto es un producto fitoterapéutico aun en su presentación estéril, la cual no se requiere, no es pertinente y puede ser contraproducente para este tipo de productos. Adicionalmente, se recomienda el traslado para lo de su competencia a la Sala de Fitoterapéuticos.

3.8.3. MENOPUR ® 600 UI

Expediente : 20030087
Radicado : 20211015675
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada vial contiene Menotropina Hp equivalente a LH actividad 600 UI y FSH actividad 600 UI

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a Solución 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 el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.14, en el sentido de indicar la vía de administración del producto de la referencia, de acuerdo con los antecedentes expuestos en la solicitud de corrección de resolución, radicado No. 20211015675.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.14, en el sentido de indicar que la información del ítem vía de administración es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Vía de administración: Subcutánea e Intramuscular

3.8.4. VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B

Expediente : 20130313
Radicado : 20201182880
Fecha : 07/10/2020
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado
Cada 0.5 mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

Forma farmacéutica: Suspensión estéril para inyección

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 el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.12, en el sentido de corregir la composición aprobada, teniendo en cuenta lo expuesto en la correspondencia radicado No. 20201182880:

ITEM	COMO APARECE	COMO DEBE APARECER
COMPOSICIÓN	Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado Cada mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado	Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado Cada 0.5mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.12, en el sentido de indicar que la información del ítem Composición es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Composición:
Cada mL contiene 20 mcg de HBsAg Purificado
Cada 0,5 mL contiene 10 mcg de HBsAg Purificado

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.5. LENVIMA®

Expediente : 20149117
Radicado : 20201179381
Fecha : 01/10/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a Lenvatinib 4,0 mg
Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a Lenvatinib 10,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente al Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.5 y Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2, en el sentido de aclarar la información farmacológica aprobada para las siguientes secciones: Posología, Reacciones adversas, Precauciones y advertencias de modo que sea eliminada la información farmacológica asociada a la indicación de carcinoma de células renales en las secciones indicadas teniendo en cuenta lo aprobado para el ítem de indicaciones, teniendo en cuenta lo expuesto en la correspondencia radicado No. 20201179381.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 y Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2, en el sentido de indicar que la información para las secciones de posología, reacciones adversas, precauciones y advertencias es como aparece a continuación y no como en las Actas mencionada:

Precauciones y advertencias:

Hipertensión

Se han informado casos de hipertensión en pacientes tratados con lenvatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en el estudio de CDT, de 26 días en el estudio de CH.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de lenvatinib. Se han informado complicaciones serias de casos de hipertensión mal controlada, incluida la disección aórtica. La tensión arterial debe controlarse después de 1 semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Si un paciente presenta TA sistólica ≥ 140 mm Hg o TA diastólica ≥ 90 mm Hg, se indica un tratamiento activo.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib. La proteinuria debe controlarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en la tira reactiva de orina, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Se debe suspender el tratamiento en caso de síndrome nefrótico.

Disfunción e insuficiencia renal / Toxicidad gastrointestinal

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos de insuficiencia renal (incluida la disfunción renal) en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca y de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos clínicos de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han informado eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con lenvatinib (<1 %). El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, convulsiones, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Deben tomarse las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial. En los pacientes con signos o síntomas de SLPR, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Hepatotoxicidad

En el CTD, las reacciones adversas hepáticas informadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib fueron: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de la bilirrubina sérica. Se han informado casos de fallo hepático y de hepatitis aguda (<1 %) en pacientes con CTD tratados con lenvatinib. Los eventos de fallo hepático fueron generalmente informados en pacientes con metástasis hepática progresiva.

Las reacciones adversas hepáticas, entre ellas la encefalopatía hepática y fallo hepático (incluidas las reacciones con un desenlace mortal), se informaron con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib que padecen CH que en los que padecen CTD. Los pacientes con insuficiencia hepática más grave y/o mayor carga tumoral en el hígado al inicio del tratamiento tenían mayor riesgo de presentar encefalopatía hepática y fallo hepático. Los casos de encefalopatía hepática se presentaron con más frecuencia en los pacientes de 75 años y mayores. Aproximadamente la mitad de los eventos de fallo hepático se informaron en pacientes con progresión de la enfermedad.

Las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CH para detectar cualquier empeoramiento de la función hepática, incluida la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos hemorrágicos

Se han informado eventos hemorrágicos serios en pacientes tratados con lenvatinib. El evento hemorrágico informado con más frecuencia fue la epistaxis leve. Sin embargo, se han informado sangrados serios asociados al tumor, incluidos eventos

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorrágicos mortales en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un evento tromboembólico arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Formación de fístulas y perforación gastrointestinal

Se han informado casos de formación de fístulas o de perforación gastrointestinal y sus secuelas en pacientes tratados con lenvatinib. En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización con lenvatinib, se informaron casos de fístulas (p. ej., fístulas gastrointestinales, broncopleurales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas, faríngeas y en el aparato genital femenino). Además, se han informado casos de neumotórax con y sin evidencia clara de una fístula broncopleural. Algunos informes de perforación gastrointestinal, fístula y neumotórax estuvieron asociados a la regresión tumoral o necrosis. En la mayoría de los casos de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, los pacientes tenían factores de riesgo como radioterapia o cirugía previas. En caso de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en voluntarios sanos, se evaluó el efecto de una dosis única de 32 mg de lenvatinib en el intervalo QT/QTc. En este estudio, el lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc. Se ha informado prolongación del intervalo QT/QTc con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los electrocardiogramas de los pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiaritmicos de clase Ia y III. Las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes.

Hipocalcemia

Se han informado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con lenvatinib. Se deben controlar los niveles de calcio sérico periódicamente y reponer el calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe interrumpir o ajustar la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Disfunción tiroidea y alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Se han informado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe controlar la función tiroidea, T3, T4 y TSH, antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo debe tratarse según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Dificultades para la cicatrización de heridas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib en la cicatrización de heridas. Se han informado casos de cicatrización lenta en pacientes que toman lenvatinib. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con lenvatinib en los pacientes que se sometan a una cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación con el tiempo que debe transcurrir antes de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor debe basarse en que la herida haya cicatrizado adecuadamente según el criterio clínico.

Embarazo

Riesgo de toxicidad embrio-fetal (teratogenicidad). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar en embarazo un mes antes y hasta un mes después de finalizado el tratamiento con Lenvima.

Reacciones adversas:

En la Tabla 4, y Tabla 5 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en los estudios de CTD, y CH, respectivamente.

Los eventos se incluyen como reacciones adversas al medicamento (RAM) en función de las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) en el estudio de CTD controlado con placebo, junto con eventos surgidos de otras indicaciones que fueron evaluados en el contexto de las tasas de incidencia de EAST a través de los grupos de tratamiento del estudio, la farmacología conocida de lenvatinib y la indicación subyacente.

Se considera que las siguientes son RAM de lenvatinib:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- Linfopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos cardíacos

- Insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT

Trastornos endócrinos

- Hipotiroidismo

Trastornos gastrointestinales

- Dolor abdominal, aumento de la amilasa*, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, perforación gastrointestinal y fístula, aumento de la lipasa*, náuseas, dolor bucal, pancreatitis*, estomatitis, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Astenia, edema periférico, fatiga, malestar, cicatrización lenta*, fístula no gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

- Colecistitis*, hepatotoxicidad, fallo hepático‡, encefalopatía hepática‡

Infecciones e infestaciones

- Infección de las vías urinarias

Exploraciones complementarias

- Pérdida de peso

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- Pérdida de peso, deshidratación, hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Artralgia, lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso

- Mareos, disgeusia, cefalea, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Trastornos psiquiátricos

- Insomnio

Trastornos renales y urinarios

- Síndrome nefrótico*, proteinuria, Disfunción renal‡, insuficiencia renal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- Tos, disfonía, neumotórax*‡, embolia pulmonar‡

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- Alopecia, hiperqueratosis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema

Trastornos vasculares

- Eventos tromboembólicos arteriales‡, hemorragia‡, hipertensión, hipotensión, disección aórtica‡.

‡ Incluye casos con un desenlace mortal

* Identificado a partir del uso poscomercialización de lenvatinib

Cáncer de tiroides diferenciado CDT

La seguridad de lenvatinib se evaluó en 392 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado resistente al tratamiento con yodo radiactivo (CDT resistente al RAI) aleatorizados a recibir lenvatinib 24 mg una vez al día (n=261) o placebo (n=131).

En la Tabla 4 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en la fase doble ciego del estudio de CDT. En la tabla se incluyen todos los eventos adversos que se presentan con una diferencia en el tratamiento de al menos un 5 % sobre el placebo. Sobre la base de una evaluación de la farmacología conocida de lenvatinib y los efectos de clase, también se incluyen los eventos clínicamente significativos observados con más frecuencia que con el placebo.

**Tabla 4 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT***

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	13,8	1,9	2,3	0
Linfopenia ²	10,7	2,3	4,8	0,8
Infarto esplénico	0,8	0	0	0
Trastornos cardíacos				
Disminución de la fracción de eyección	5,4	1,1	0,8	0
Infarto de miocardio ^{3,4}	1,1	1,1	0,8	0,8
Insuficiencia cardíaca	0,8	0	0	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	5,4	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Diarrea	67,4	9,2	16,8	0
Náuseas	46,7	2,3	25,2	0,8
Estomatitis ⁴	41,0	4,6	8,4	0
Vómitos	35,6	1,9	14,5	0
Dolor abdominal ⁵	31,4	2,3	10,7	0,8
Estreñimiento	28,7	0,4	15,3	0,8
Dolor bucal ⁶	24,9	1,1	2,3	0
Sequedad de boca	16,9	0,4	8,4	0
Dispepsia	13,0	0,4	3,8	0
Flatulencia	6,1	0	0,8	0
Fístula anal	1,1	0,4	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	42,5	4,6	24,4	1,5
Astenia	25,3	6,1	13,0	2,3
Edema periférico	20,7	0,4	7,6	0
Malestar	5,4	0	0	0
Trastornos hepatobiliares				
Lesión hepatocelular/hepatitis ⁷	1,1	0,8	0	0
Infecciones e infestaciones				

Fuente: CDT y No. 53 de 2019, Tomo II, Folio 104 de 1000, Bogotá.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección de las vías urinarias	11,5	1,1	5,3	0
Absceso perineal	0,8	0,8	0	0
Exploraciones complementarias				
Pérdida de peso	51,3	13,4	14,5	0,8
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	1,5	1,5	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	7,7	1,5	0	0
Aumento de creatinina sérica	7,3	0	1,5	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,9	1,9	1,5	0
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	6,5	0	0	0
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	6,1	0,8	2,3	0,8
Aumento de urea sérica	3,1	0	0	0
Función hepática anormal	2,3	0,4	0	0
Aumento de la bilirrubina sérica	1,9	0	0	0
Aumento de la γ -glutamyl-transferasa	1,5	0,8	0,8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	54,4	6,9	18,3	0,8
Hipopotasemia	13,8	3,4	3,8	0
Hipocalcemia	12,6	5,0	0	0
Hipoalbuminemia	9,6	0,4	1,5	0
Deshidratación	8,8	2,3	2,3	0,8
Hipomagnesemia ^a	6,5	0,4	1,5	0

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Hipercolesterolemia ⁹	5,0	0,4	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	26,1	0,4	6,9	0,8
Mialgia	19,2	1,5	4,6	0
Lumbalgia	17,6	1,9	9,2	0
Dolor musculoesquelético	16,1	0,4	8,4	0,8
Dolor en las extremidades	15,3	1,1	6,9	1,5
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	38,3	3,1	11,5	0,8
Disgeusia	18,0	0	3,1	0
Mareos	15,3	0,4	9,2	0
Monoparesia	1,1	0,8	0	0
Accidente cerebrovascular	0,8	0,4	0	0
Accidente isquémico transitorio	0,8	0	0	0
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	0,4	0	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11,9	0	3,1	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	33,7	10,7	3,1	0
Disfunción renal ⁷⁻¹⁰	5,0	2,7	0,8	0,8
Insuficiencia renal	1,9	0,4	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía	31,4	1,1	5,3	0
Tos	23,8	0	17,6	0
Embolia pulmonar [‡]	3,1	3,1	1,5	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	32,2	3,4	0,8	0
Exantema	18,8	0,4	1,5	0
Alopecia	12,3	0	5,3	0
Hiperqueratosis	6,9	0	1,5	0
Ertema palmar	1,1	0	0	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^{‡, 11}	34,9	1,5	18,3	3,1
Hipertensión ¹²	72,8	44,4	16,0	3,8
Hipotensión	8,8	1,5	2,3	0

- Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
- Incluye los siguientes términos: linfopenia, disminución del número de linfocitos
- Incluye los siguientes términos: infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio
- Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis
- Incluye los siguientes términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal
- Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaringeo
- Incluye los siguientes términos: lesión hepática medicamentosa, lesión hepática colestásica, esteatosis hepática
- Incluye los siguientes términos: hipomagnesemia, disminución de los niveles de magnesio en sangre
- Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre
- Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
- Incluye los siguientes términos: epistaxis, hematuria, contusión, sangrado gingival, hematoquecia, hemorragia pulmonar, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hematoma, hemorragia hemorroidal, hemorragia laríngea, petequias, hemorragia intracraneal de origen tumoral, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia pleural, hemorragia esplénica, sangre en la orina, hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, gastroduodenitis hemorrágica, hematemesis, propensión a los moretones, proctitis hemorrágica, púrpura, hematoma renal, hemorragia en la piel, hemorragia lineal subungueal
- Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



‡ Incluye casos con un desenlace mortal y estos se contabilizan en la columna "Todos los grados"
*EAST informados a los 4 meses posteriores a la fecha de corte del análisis final de supervivencia sin progresión

Carcinoma hepatocelular (CH).

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib en comparación con sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable, los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a lenvatinib (12 mg \geq 60 kg BW] o lenvatinib 8 mg [$<$ 60 kg BW] una vez al día por vía oral, o sorafenib 400 mg dos veces al día por vía oral.

En la Tabla 5 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en el estudio de CH e incluye todos los eventos adversos que se presentan con una frecuencia de al menos 10% y de al menos 3% \geq grado 3 según CTCAE (criterios comunes de terminología para eventos adversos).

Tabla 5 Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia \geq 10 % en todos los grados o frecuencia \geq 3 % en \geq grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N = 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
	Cualquier grado	Grado \geq 3	Cualquier grado	Grado \geq 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	119 (25,0)	35 (7,4)	86 (18,1)	22 (4,6)
Leucopenia ²	58 (12,2)	13 (2,7)	35 (7,4)	9 (1,9)
Neutropenia ³	56 (11,8)	21 (4,4)	18 (3,8)	8 (1,7)
Anemia ⁴	36 (7,6)	16 (3,4)	45 (9,5)	17 (3,6)
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	78 (16,4)	0	8 (1,7)	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	184 (38,7)	20 (4,2)	220 (46,3)	20 (4,2)
Dolor abdominal ⁵	143 (30,0)	14 (2,9)	131 (27,8)	18 (3,8)
Náuseas	93 (19,5)	4 (0,8)	68 (14,3)	4 (0,8)
Vómitos	77 (16,2)	6 (1,3)	36 (7,6)	5 (1,1)
Estreñimiento	76 (16,0)	3 (0,6)	52 (10,9)	0
Ascitis	68 (14,3)	18 (3,8)	44 (9,3)	14 (2,9)
Estomatitis ⁶	53 (11,1)	2 (0,4)	65 (13,7)	3 (0,6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	141 (29,6)	18 (3,8)	119 (25,1)	17 (3,6)
Pirexia	69 (14,5)	0	63 (13,3)	1 (0,2)
Edema periférico	66 (13,9)	4 (0,8)	33 (6,9)	1 (0,2)

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Astenia	54 (11,3)	14 (2,9)	48 (10,1)	11 (2,3)
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirubinemia ⁷	82 (17,2)	37 (7,8)	75 (15,8)	28 (5,9)
Hipoalbuminemia ⁸	57 (12,0)	5 (1,1)	47 (9,9)	2 (0,4)
Encefalopatía hepática ⁹	40 (8,4)	26 (5,5)	13 (2,7)	9 (1,9)
Fallo hepático ¹⁰	17 (3,6)	17 (3,6)	12 (2,5)	12 (2,5)
Exploraciones complementarias				
Pérdida de peso	147 (30,9)	36 (7,6)	106 (22,3)	14 (2,9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	65 (13,7)	24 (5,0)	80 (16,8)	38 (8,0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	53 (11,1)	16 (3,4)	52 (10,9)	16 (3,4)
Aumento de la γ glutamilttransferasa	37 (7,8)	26 (5,5)	26 (5,5)	19 (4,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	162 (34,0)	22 (4,6)	127 (26,7)	6 (1,3)
Hiponatremia ¹¹	27 (5,7)	23 (4,8)	10 (2,1)	10 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Lumbalgia	50 (10,5)	1 (0,2)	31 (6,5)	5 (1,1)
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	117 (24,6)	27 (5,7)	54 (11,4)	8 (1,7)
Clasificación por sistema y órgano	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Término preferente				
Trastornos respiratorios y mediastínicos				
Disonfía	113 (23,7)	1 (0,2)	57 (12,0)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de entrodisestesia palmoplantar	128 (26,9)	14 (2,9)	249 (52,4)	54 (11,4)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ¹²	212 (44,5)	112 (23,5)	147 (30,9)	69 (14,5)
Eventos hemorrágicos ¹³	117 (24,6)	24 (5,0)	76 (16,0)	22 (4,6)

1 Incluye los términos: disminución del número de trombocitos, trombocitopenia.

2 Incluye los términos: leucopenia, disminución del número de leucocitos.

3 Incluye los términos: neutropenia, disminución del número de neutrófilos.

4 Incluye los términos: anemia, disminución de la hemoglobina.

5 Incluye los términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal.

6 Incluye los términos: úlcera aftosa, erosión gingival, úlceras en las encías, glositis, úlcera bucal, formación de ampollas en la mucosa oral, estomatitis.

7 Incluye los términos: aumento de la bilirubina conjugada, aumento de la bilirubina en sangre, hiperbilirubinemia, ictericia.

8 Incluye los términos: disminución de la albúmina en sangre, hipoalbuminemia.

9 Incluye los términos: coma hepático, encefalopatía, encefalopatía hepática, encefalopatía metabólica.

10 Incluye los términos: fallo hepático agudo, insuficiencia hepática crónica, fallo hepático.

11 Incluye los términos: disminución del sodio en sangre, hiponatremia.

12 Incluye los términos: aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial, hipertensión, hipertensión ortostática.

13 Incluye todos los términos incluidos en las Consultas Normalizadas MedDRA, versión 19.1, sobre términos asociados con hemorragia (excluidos los términos sobre laboratorio) (Alcance limitado).

Dosificación y grupo etario:

Posología:

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente omite una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

El tratamiento se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos.

Antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib o de reducir la dosis, debe iniciarse un tratamiento médico óptimo para las náuseas, los vómitos y la diarrea; sin embargo, la toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología Carcinoma hepatocelular

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal ≥ 60 kg. La dosis diaria debe modificarse, según corresponda, de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Control, ajuste de la dosis y suspensión

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo.

En la Tabla 2 se presentan los detalles del control, el ajuste de la dosis y la suspensión.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CH)

Dosis inicial		≥60 kg BW 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg BW 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Toxicidades persistentes e intolerables grado 2 o grado 3 ^a			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustada ^b (≥60 kg BW)	Dosis ajustada ^b (<60 kg BW)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender^e			
^a Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. ^b Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días) ^c Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición ^d El tratamiento puede reiniciarse cuando la toxicidad hematológica o la proteinuria mejoren a grado 2			

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^e Se excluyen las anomalías de laboratorio que no se consideran potencialmente mortales, las cuales deben tratarse como grado 3.

Posología Cáncer de tiroides

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)^{a,b}

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral ^b	Una cápsula de 10 mg

^a Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24, 20, o 14 mg/día)

^b Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg

Suspensión

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Poblaciones especiales

Cáncer de tiroides

Los pacientes de ≥ 75 años, de raza asiática, con comorbilidades (tales como hipertensión e insuficiencia hepática o renal) o un peso corporal inferior a 60 Kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma hepatocelular

Los pacientes de ≥ 75 años, de raza blanca o de sexo femenino, o aquellos con insuficiencia hepática inicial más grave (puntaje 6 de Child-Pugh A en comparación con puntaje 5) parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CH, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática moderada y grave o insuficiencia renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal ≥ 60 kg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Cáncer de tiroides, y carcinoma hepatocelular

Pacientes con hipertensión

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe controlarse periódicamente durante el tratamiento. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión debe realizarse según las recomendaciones de la Tabla 3.

Tabla 3 Control recomendado de la hipertensión

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥ 140 mmHg hasta 160 mmHg o TA diastólica ≥ 90 mmHg hasta 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre ○ Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica ≥ 160 mmHg o TA diastólica ≥ 100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	Suspender la administración de lenvatinib Cuando la TA sistólica sea ≤ 150 mmHg, la TA diastólica ≤ 95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere actuar inmediatamente. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cáncer de tiroides

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada para el cáncer de tiroides es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg), administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con CH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), que fue la población incluida en el estudio aleatorizado de CH.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existen datos limitados en pacientes con CH e insuficiencia hepática moderada (clase B de Child- Pugh). Sobre la base de dicha información, la dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 8 mg, independientemente del peso corporal.

En los pacientes con insuficiencia hepática moderada puede ser necesario un control adicional de las reacciones adversas que requieran ajustes de la dosis. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal

Cáncer de tiroides

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg) para el cáncer de tiroides, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por lo tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con CH e insuficiencia renal leve o moderada. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia renal grave.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥ 75 años.

Población pediátrica

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Lenvatinib debe tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de lenvatinib deben tragarse enteras con agua.

Como alternativa, pueden colocarse las cápsulas de lenvatinib en una cucharada de agua o en un vaso pequeño con jugo de manzana para hacer una suspensión. Dejar las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos. Revolver durante al menos 3 minutos. Beber la mezcla. Después de beberla, agregar la misma cantidad de agua o jugo de manzana (una cucharada) al vaso. Hacer girar el contenido del vaso varias veces y tragar el líquido adicional.

3.8.6. COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20201241743
Fecha : 22/02/2021
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150 mg de Secukinumab

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la inclusión en el listado de Normas Farmacológicas publicado en el mes de agosto del presente año, el siguiente principio activo y sus características:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC10	SECUKINUMAB	Solución inyectable	150 mg / mL

El interesado realiza la solicitud siendo consistentes con lo aprobado en la Evaluación Farmacológica otorgada mediante Resolución No. 2015009471 de 10 de marzo de 2015 y la aprobación de Registro Sanitario concedido mediante Resolución No. 2015036265 de 14 de septiembre de 2015.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las normas en las que debe incluirse el producto de la referencia (secukinumab solución inyectable en jeringa prellenada 150 mg/mL) son las siguientes: 5.2.0.0.N10 y 13.1.16.0.N10.

3.8.7. ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20201020859 / 20201201944
Fecha : 30/10/2020
Interesado : Grupo Apoyo Comisión Revisora

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución 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. 03 de 2021 numeral 3.4.2.7, puesto que solo se evidencia concepto frente a las indicaciones, y no hay pronunciamiento de la Sala respecto al restante de información farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7 en cuanto a la negación de la indicación y complementa el concepto de dicha acta en el sentido de negar la posología, pues contiene la posología para una indicación no aprobada por la Sala y se acepta la información de precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones. Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto e inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.8.8. INFASURF 3.0 y 6.0 mL

Expediente : 19976566 / 19976563
Radicado : 20191146391
Fecha : 27/04/2021

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : BCN Medical S.A

Composición:

-Cada vial de 3 mL contiene 105mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

-Cada vial de 6 mL contiene 210mg de fosfolípidos (extracto de surfactante pulmonar bovino)

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. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.2.3.17, en el sentido de llevar a cabo la eliminación en su totalidad del ítem contraindicaciones, aprobadas en evaluación farmacológica, por las razones expuestas por el interesado en la solicitud de corrección remitida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.17 en el sentido de indicar que la información para el ítem Contraindicaciones es como aparece a continuación:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

3.8.9. CELLCEPT TABLETAS LACADAS 500 mg

Expediente : 216049

Radicado : 2017127294 / 20181111953 / 20181218198

Fecha : 23/10/2018

Interesado : Productos Roche S.A y Grupo Apoyo Salas Comisión Revisora

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar si el concepto emitido en el Acta No. 18 de 2018 (SEMNNIMB) numeral 3.1.2.12 respecto al recurso de reposición del producto Cellcept Cápsulas 250 mg Expediente 204751 Rad. Inicial 2017127290 aplica también para el producto Cellcept Tabletas Lacadas 500 mg Expediente 216049 Rad. Inicial 2017127294.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.12 aplica también para el producto Cellcept Tabletas Lacadas 500 mg, expediente 216049, radicado inicial 2017127294.

3.8.10. FYCOMPA®

Expediente : 20156837

Radicado : 20201244966

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 18/12/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Perampanel
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Perampanel
Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Perampanel
Cada tableta recubierta contiene 8 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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. 16 de 2019 numeral 3.1.1.2, a través del cual se aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia, toda vez que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) no se pronuncia respecto a toda la información farmacológica (sobredosis, abuso y dependencia de drogas, uso en poblaciones especiales, etc.), que resulta relevante para la seguridad y buen uso del medicamento.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2 en el sentido de emitir pronunciamiento por Acta sobre la información de sobredosis, abuso y dependencia de drogas y usos en poblaciones especiales, información que debe quedar en el ítem de precauciones y advertencias.

Con relación a la solicitud de información sobre ensayos clínicos, la Sala considera que ésta deber ser incluida en la información prescriptiva e inserto.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Resumen del riesgo

No existen datos adecuados para evaluar el riesgo asociado con el uso del fármaco en mujeres embarazadas. En los estudios con animales, el perampanel produjo embriotoxicidad en ratas y conejas preñadas con dosis clínicamente relevantes. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto en la población indicada.

Datos

Datos con animales

La administración oral de perampanel (1, 3, o 10 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis aumentó las alteraciones viscerales (divertículos intestinales) con todas las dosis estudiadas; se observó toxicidad materna con dosis medias y altas. En un estudio con variación de dosis, con dosis orales altas (10, 30, o 60 mg/kg/día) se observó embrioletalidad y reducción del peso corporal fetal con las dosis medias y altas estudiadas. La dosis más baja estudiada (1 mg/kg/día) es similar a una dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m²).

Tras la administración oral de perampanel (1, 3, o 10 mg/kg/día) a conejas preñadas durante la organogénesis, se observó embrioletalidad y toxicidad materna con las dosis medias y altas estudiadas; la dosis que no afecta el desarrollo embrionario en

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los conejos (1 mg/kg/día) corresponde a aproximadamente 2 veces la dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m^2).

La administración oral de perampanel (1, 3, o 10 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia causó muertes fetales y de crías (asociadas con toxicidad materna) y un retraso en la maduración sexual en machos y hembras con las dosis más altas estudiadas. No se observaron efectos sobre las mediciones neuroconductuales ni en la función reproductiva en las crías. La dosis que no afecta el desarrollo pre y postnatal en las ratas (1 mg/kg/día) es similar a la dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m^2).

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos relativos a la presencia de perampanel en la leche materna, los efectos en el niño lactante, o los efectos del fármaco en la producción de leche. Perampanel y/o sus metabolitos están presentes en la leche de ratas, y se detectan a concentraciones superiores a las del plasma materno.

Deberán considerarse los beneficios en el desarrollo y en la salud de los niños lactantes junto con la necesidad clínica del tratamiento para la madre y los potenciales efectos adversos del fármaco sobre el niño lactante o los que procedan de la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

El uso de FYCOMPA® puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen levonorgestrel. Las mujeres que tomen FYCOMPA® y estén utilizando un anticonceptivo que contenga levonorgestrel, deberán utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento con FYCOMPA® y durante un mes después de finalizado el mismo.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de FYCOMPA® para el tratamiento de convulsiones de inicio parcial ha sido establecida en adultos y pacientes adolescentes de 12 años de edad en adelante.

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA® en pacientes de 12 años de edad y mayores se estableció mediante tres estudios aleatorizados, estudios dobles ciego, controlados con placebo, multicéntricos, que incluyeron 72 pacientes pediátricos entre 12 y 16 años de edad expuesto a FYCOMPA®.

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA® para el tratamiento complementario de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad y mayores se establecieron en un solo ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, controlado por placebo ($n = 164$), que incluyó 11 pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad expuestos a FYCOMPA®; Otros 6 pacientes fueron tratados con FYCOMPA® en la extensión abierta del estudio.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de FYCOMPA® para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 12 años o para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de animales más jóvenes

La administración oral de perampanel (1, 3, 3/10/30 mg/kg/día; dosis alta aumentada en los días 28 y 56 del período postnatal) en ratas jóvenes durante 12 semanas, iniciada en el día 7, produjo reducción del peso corporal, reducción del crecimiento, trastorno neuroconductual (desempeño en el laberinto de agua y habituación de la respuesta de sobresalto a un estímulo acústico) con dosis medias y bajas, y retraso de maduración sexual con dosis altas. Con todas las dosis se observaron síntomas en el SNC (actividad reducida, falta de coordinación, actos reflejos involuntarios (como rascado en exceso)), muerte de las crías, reducción del reflejo extensor de las patas traseras, y disminución de la fuerza de agarre de las patas traseras. Los efectos en el peso corporal de las crías, en el crecimiento de las crías, y en el reflejo extensor de las patas traseras, el deterioro de la respuesta conductual en el laberinto de agua y de la respuesta de sobresalto, persistieron después de interrumpir la dosis. No se identificó ninguna dosis que no afectara el desarrollo postnatal en este estudio.

La administración oral de perampanel (1, 5, 5/10 mg/kg/día; dosis alta aumentada en el día 56 del período postnatal) a perros jóvenes durante 33 semanas, iniciada en el día 42, produjo síntomas en el SNC (falta de coordinación, actos reflejos involuntarios (como rascado en exceso), desorientación espacial, y/o marcha atáxica) con todas las dosis estudiadas.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de FYCOMPA® no incluyeron un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años como para determinar la eficacia y seguridad de FYCOMPA® en la población de edad avanzada. Teniendo en cuenta que personas de edad avanzada tienen más probabilidad de padecer reacciones adversas, la titulación de dosis debe realizarse lentamente en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de FYCOMPA® en pacientes con insuficiencia hepática severa, y se aconseja ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. FYCOMPA® debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal moderada, y la titulación de la dosis debe ser lenta. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Abuso

El abuso de drogas de prescripción médica es el consumo no terapéutico intencional de un medicamento para obtener un efecto fisiológico o psicológico. La adicción a las drogas, que se desarrolla después del abuso reiterado de una droga, se caracteriza por un fuerte deseo de consumir una droga a pesar de sus consecuencias nocivas, la dificultad para controlar su consumo, la priorización del consumo a otras actividades u obligaciones, el aumento de la tolerancia y a veces un cuadro de abstinencia física. El abuso de drogas y la adicción a las drogas difieren de la dependencia física (por ejemplo, el abuso puede no estar acompañado de dependencia física).

Se realizaron estudios sobre el potencial abuso de drogas en humanos para evaluar el abuso potencial de FYCOMPA® (8 mg, 24 mg, y 36 mg) en comparación con alprazolam C-IV (1,5 mg y 3 mg), y ketamina C-III oral (100 mg) en usuarios de drogas múltiples en un contexto recreativo. Las dosis supra-terapéuticas de FYCOMPA® 24

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y 36 mg produjeron respuestas de “Euforia” que fueron similares a las registradas con 100 mg de ketamina 100 mg y 3 mg de alprazolam. Para dosis “Altas,” los 24 mg y 36 mg de FYCOMPA® produjeron respuestas similares a las registradas con 100 mg de ketamina y significativamente más altas a las respuestas observadas con ambas dosis de alprazolam en una escala visual analógica (VAS). “El efecto placentero o eufórico de la droga” (Drug Liking), “la magnificación de los efectos placenteros” (Overall Drug Liking), y “la necesidad de volver a consumir” (Take Drug Again) de FYCOMPA® fueron estadísticamente menores que en el caso de la ketamina 100 mg. Además, para los “Efectos nocivos de la droga” (Bad Drug Effects), las dosis de 24 mg y 36 mg de FYCOMPA® produjeron respuestas significativamente más altas a las registradas con 100 mg de ketamina. En el caso de la “Sedación,” las dosis de 24 mg y 36 mg de FYCOMPA® produjeron respuestas similares a las observadas con 3 mg de alprazolam y más altas que las registradas con 100 mg de ketamina.

Adicionalmente, en las mediciones de VAS relacionadas con fenómenos disociativos tales como “Flotar,” “Alucinar,” y “Desconectarse,” las dosis supra-terapéuticas de FYCOMPA® produjo respuestas similares a 100 mg de ketamina y más altas que las observadas con ambas dosis de alprazolam estudiadas. Debido a la somnolencia, varios sujetos omitieron datos en relación con la Tmax de FYCOMPA®. Los datos antes descritos pueden representar una subestimación de los efectos de FYCOMPA®. La duración de los efectos de las dosis más altas de FYCOMPA® en la mayoría de las mediciones fue mucho mayor a las registradas con 3 mg de alprazolam y con 100 mg de ketamina.

En este estudio, la incidencia de euforia observada luego de la administración de FYCOMPA® 8 mg, 24 mg, y 36 mg fue del 37%, 46%, 46%, respectivamente, mayor a la observada con 3 mg de alprazolam (13%) pero menor a la observada con 100 mg de ketamina (89%).

Dependencia

La dependencia física se caracteriza por síntomas de abstinencia tras la interrupción abrupta o la reducción significativa de la dosis.

Un estudio de no dependencia clínica en las ratas mostró síntomas de abstinencia, incluida hiperreactividad a la manipulación, rigidez muscular, y reducciones en el consumo de alimentos y en los pesos corporales. FYCOMPA® puede causar dependencia y síntomas de abstinencia que pueden incluir ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, fatiga, letargo, astenia, cambios de humor e insomnio.

SOBREDOSIS:

La sobredosis más alta informada de FYCOMPA® fue de 300 mg. Los eventos informados después de una sobredosis de FYCOMPA® incluyen somnolencia, estupor, coma, reacciones psiquiátricas o conductuales, estado mental alterado y mareos o trastornos de la marcha.

No se dispone de ningún antídoto específico para los efectos de la sobredosis de FYCOMPA®. En caso de una sobredosis, deberá implementarse la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Deberá garantizarse una vía aérea permeable, y mantener niveles adecuados de oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales del paciente. Deberá contactarse un centro de control toxicológico certificado para obtener información actualizada acerca del control de la sobredosis de FYCOMPA®. Debido a su larga vida media, las reacciones adversas causadas por FYCOMPA® pueden ser prolongadas.

Acta No. 10 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.8.11 TEGSEDI® INOTERSEN

Expediente : 20169458
Radicado : 20191177518 / 20201155251
Fecha : 14/12/2020
Interesado : Grupo Apoyo a Salas

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 el concepto emitido mediante Acta No. 21 del 2020 numeral 3.1.1.2, en el sentido indicar la Norma farmacológica pertinente para este producto, teniendo en cuenta el código ATC al que pertenece, siendo el grupo correcto el diecinueve (19) el más cercano a la aproximación que hace ATC.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que inotersen solución inyectable 200 mg/mL se encuentra incluido en las normas 8.2.7.0.N260 (por estar indicado para una enfermedad metabólica-genética) y 19.18.0.0.N160 (por estar indicado para manifestaciones neurológicas de la enfermedad). Se acepta únicamente con la indicación para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos en estadio 1 o 2 documentada por genotipificación y biopsia de tejido, que no hayan sido sometidos a trasplante hepático

3.8.12. ACLARACIONES CORTE DE TERMINOS

Radicado : 20211031952
Fecha : 25/02/2021
Interesado : Inmunotek Colombia SAS

Composición:

Cada mL contiene extractos polimerizados alergénicos de los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* (50%/50%). Vial A: 2.000 UT/ml y Vial B: 10.000 UT/ml.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, concepto frente a lo siguiente:

Según el decreto 1782 de 2014 por el cual se establecen los requisitos para medicamentos biológicos, en el párrafo del artículo 2° (campo de aplicación) se menciona que se exceptúan los alérgenos, sin embargo, la Sala Especializada al aprobar la norma farmacológica del producto en referencia lo cataloga como medicamento biológico en el numeral 3.2.1 moléculas nuevas (Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB).

De acuerdo con lo anterior el interesado consulta "si esta imprecisión representa algún inconveniente al momento de presentar el registro sanitario como medicamento de síntesis a falta de normatividad específica para los productos alergénicos, quisiera que nos fuera indicado que formulario se debe utilizar y que tarifa se debe pagar para la solicitud de este registro."

CONCEPTO: Para la solicitud con Radicado No. 20211031952, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que, si bien el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la Comisión Revisora realizó un corte de términos donde se indicó que el tema sería tratado en la sesión del mes de Mayo 2021, una vez revisado, se evidencia que la respuesta a la consulta es competencia administrativa del Grupo de Registro Sanitarios de Medicamentos Biológicos.

Adicionalmente, la Sala informa que si bien los alérgenos no se encuentran dentro del alcance del Decreto 1782 de 2014 no pueden ser clasificados como medicamentos de síntesis.

**3.8.13. INLYTA® 5MG TABLETAS RECUBIERTAS
INLYTA® 1 MG TABLETA RECUBIERTA**

Radicado : 20211034830
Fecha : 25/02/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Axitinib
Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Axitinib

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto acerca de la información de indicaciones allegada mediante radicados 20201171274 / 20201179997 de fechas 23 de septiembre de 2020 y 02 de Octubre de 2020, específicamente en los folios 151 al 163 de los radicados Iniciales y los alcances al radicado, lo anterior teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en la correspondencia.

CONCEPTO: Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.7 en el sentido de señalar que las indicaciones para el principio activo Axitinib son:

En monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR) después del fracaso de un tratamiento sistémico previo.

En combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Siendo las 16:00 del día 4 de junio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

MARLENE GAMBOA ESTRADA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

**ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS**
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018