

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 09 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

09, 10, 11 y 12 DE JULIO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
 3. TEMAS A TRATAR
-
- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.2.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.2.3. RENOVACIONES
 - 3.4. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
 Jesualdo Fuentes González
 Manuel José Martínez Orozco
 Mario Francisco Guerrero Pabón
 Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Jose Gilberto Orozco Díaz
 Kervis Asid Rodriguez Villanueva
 Kenny Cristian Díaz Bayona
 Claudia Yaneth Niño Cordero
 Angélica Ginneth Fula Arguello
 Johanna Andrea Garcia Cortes

Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Javier Humberto Guzmán Cruz

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. REVESTIVE® 5mg

Expediente : 20145086
Radicado : 20181094768/20181097422
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S
Fabricante : Patheon Italia S.p.A.

Composición: Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 mL de solución, que corresponde a una concentración de 10 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto, o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

Precauciones y Advertencias:

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

Adultos

Pólipos colorrectales

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

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

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

Vesícula biliar y conductos biliares

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

Pancreopatías

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

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

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función

del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

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

Sobrecarga de líquido

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

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

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

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

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

Medicamentos concomitantes

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

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas

en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

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

Suspensión del tratamiento

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

Población pediátrica

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

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes deben someterse a un análisis de sangre oculta en heces. Posteriormente, se deben realizar análisis anuales a aquellos que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, los niños y adolescentes de 12 años de edad o mayores se deben someter a una colonoscopia/sigmoidoscopia, salvo que ya se haya realizado una en el último año. Los niños menores de 12 años se deben someter también a dicho procedimiento si presentan sangre en las heces. Se recomienda realizar una colonoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento y, posteriormente, cada cinco años como mínimo tras la administración de un tratamiento continuo con Revestive.

Excipientes

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

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

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas

(frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en el estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos

notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

Treinta y siete pacientes pediátricos (de 1 a 14 años) fueron incluidos y expuestos a teduglutida durante un periodo de 12 semanas en un estudio clínico completado. Ningún paciente abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos. Los siguientes acontecimientos se notificaron con más frecuencia en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos: fatiga (muy frecuente), deposiciones dolorosas (muy frecuentes) y mareo (frecuente). Sin embargo, la base de datos de seguridad en niños y adolescentes es limitada.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para esta población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 1 año de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

Vía de administración: La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo.

Revestivo no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Dosificación y Grupo etario:

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

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

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

86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥ 1 año)

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

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 2. También hay disponibles viales de 1,25 mg de concentración para uso pediátrico (pacientes con un peso corporal < 20 kg).

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

Tabla 2

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia Hepatica

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

Poblacion Pediatrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Revestive en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Formas de Administracion:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante 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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como Nueva Entidad Química. Protección de Datos –Decreto 2085/2002
- Inserto, Información Para Prescribir y Declaración Sucinta Versión 01 Fecha 12/2017.

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

Composición: Un vial de polvo contiene 5 mg de teduglutida. Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg de teduglutida en 0,5 mL de solución, que corresponde a una concentración de 10 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Teduglutida está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con síndrome de intestino corto (SIC) que dependen del soporte de nutrición parenteral al menos 3 veces por semana por mínimo 1 año.

Los pacientes deben ser estables al menos durante 4 semanas en su régimen de soporte parenteral antes de iniciar el tratamiento con teduglutida.

Si no se logra una mejoría general después de 6 meses, en cuanto a la disminución de nutrición parenteral de al menos el 20% se debe suspender el tratamiento.

El cuanto al uso en pediatría no se recomienda por cuanto la información clínica presentada para este grupo etario no es suficiente para establecer la seguridad y eficacia en el mismo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto, o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

Precauciones y Advertencias:

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

Adultos

Pólipos colorrectales

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

subyacente). Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

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

Vesícula biliar y conductos biliares

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

Pancreopatías

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

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

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

Obstrucción intestinal

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

Sobrecarga de líquido

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

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

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

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

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

Medicamentos concomitantes

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

Patologías clínicas especiales

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

Insuficiencia hepática

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

Suspensión del tratamiento

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

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Proteína C reactiva

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

aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

Vía de administración: La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo.

Revestivo no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Dosificación y Grupo etario:

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

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia Hepatica

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

Formas de Administracion:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.1.13.0.N50

En cuanto al Plan de gestión del riesgo version 1, se requiere se ajuste a las siguientes recomendaciones y se allegue dentro de la solicitud de Registro Sanitario:

- Descripción detallada de la implementación del estudio TED-R13- 002: Registro prospectivo, multicéntrico, de pacientes con síndrome de intestino corto.
- Establecer e incluir en el PGR las medidas de farmacovigilancia activa a implementar de acuerdo con el decreto 1782 de 2014.
- Allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR-PBRER del producto durante su comercialización.

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Teduglutida es una molécula análoga del péptido-2-similar al glucagón (GLP 2) humano

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

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

3.2.1.2. DUPIXENT® 300mg

Expediente : 20120674
 Radicado : 20181098799
 Fecha : 18/05/2018
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A
 Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie / Cook Pharmica

Composición: Cada 2 mL contiene 300 mg de dupilumab igual a 150mg/mL de dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

- Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamiento tópico prescrito, o cuando estos tratamientos no son aconsejables. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.
- Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma moderada a grave a partir de los 12 años, incluidos aquellos con o sin un fenotipo eosinofílico.
- Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.
- Dupixent® está indicado como terapia de mantenimiento para reducir el uso de esteroides orales y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma dependiente de esteroides.

Contraindicaciones:

Dupixent está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de

reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra

las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Reacciones Adversas

Dermatitis atópica

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (atopic dermatitis, AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® cada 2 semanas (Q2W) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® una vez por semana (QW). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.



En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente). La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent ® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent ® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent ® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent ® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Asma

Un total de 2888 pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave se evaluaron en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inclusión a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un

controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una edad media de 48,1 años, el 63,4% eran mujeres, el 81,9% eran blancas, el 12,5% asiáticas, el 4,4% negras y el 76,9% informaron afecciones atópicas comórbidas, como la rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14.5%), rinosinusitis crónica (17.3%), poliposis nasal (12.3%), dermatitis atópica (9.7%) y alergia a los alimentos (8.5%).

Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4.3% del grupo placebo, 3.2% del grupo Dupixent® 200 mg Q2W y 6.1% del grupo Dupixent® 300 mg Q2W.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos 3% de los pacientes tratados con Dupixent® y a una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en los estudios DRI12544 y QUEST.

Tabla 2: Reacciones Adversas ocurridas en >3% del grupo de Dupixent en DRI12544 Y QUEST

Reacción Adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Eritema en el sitio de inyección	Muy Común	97 (12.5%)	132 (16.8%)	47 (5.9%)
Edema en el sitio de inyección	Común	27 (3.5%)	48 (6.1%)	8 (1.0%)
Prurito en el sitio de inyección	Común	31 (4.0%)	43 (5.5%)	1 (1.1%)

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

En la muestra agrupada de exposición general, se informó un caso de reacción de enfermedad del suero y un caso de reacción similar a la enfermedad del suero luego de la administración de Dupixent. Un caso serio de anafilaxis fue reportado durante el desarrollo del programa de asma luego de la administración de Dupixent.

Eosinofilos

Los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un mayor aumento inicial medio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los conteos de eosinófilos disminuyeron a niveles cercanos a los niveles iniciales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 500 células / mL) fue similar en los grupos Dupixent® y placebo. Se informó eosinofilia emergente del tratamiento ($\geq 5,000$ células / mL) en $< 2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5\%$ en los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

No se observó aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con el placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. En los estudios clínicos de monoterapia de 16 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5% de los pacientes tratados con Dupixent®. En el estudio CHRONOS de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2% de los pacientes tratados con Dupixent®

Interacciones:

- Vacunas de virus vivos: Dupixent no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent.
- Vacunas inactivadas: Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.
- Interacciones con sustratos para CYP450: En un ensayo clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.
- Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma: No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente el 6% de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos antifúngicos (ADA) contra dupilumab; aproximadamente el 2% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 2% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 5% de los pacientes en los grupos placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes de ADA y aproximadamente el 1% tenía anticuerpos neutralizantes. Las respuestas de la ADA no se asociaron generalmente con el impacto en la exposición, seguridad o eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4% de los pacientes exhibieron respuestas de ADA de alto título asociadas con exposición reducida y eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (<0.1%) asociada con títulos altos de ADA

La incidencia observada de respuestas de ADA persistentes y la actividad neutralizante en el ensayo dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente individual. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Dupixent® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dermatitis Atópica: La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentarse a 300 mg por semana.

Asma: La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguida de 200 mg cada dos semanas

La dosis puede aumentarse a 300 mg cada dos semanas según la evaluación Médica.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administrados cada dos semanas para los pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica comórbida moderada a severa para la que está indicado Dupixent®.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones especiales

-Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con dermatitis atópica.

Asma: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años.

-Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

-Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

-Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

-Peso corporal: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal.

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 de Nueva Indicación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como Nueva Entidad Química bajo el Decreto 2085/2002
- Inserto, Información Para Prescribir e Instructivo de Paciente allegada bajo radicado No. 20181098799

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

Composición: Cada 2 mL contiene 300 mg de dupilumab igual a 150mg/mL de dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupixent® (Dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o esten contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

En cuanto a las indicaciones de asma y función respiratoria, la Sala considera que el interesado debe justificar la utilización de la concentración de 300 mg en la indicación solicitada dado que los estudios allegados demuestran que el producto de la referencia no aporta nada en eficacia, dificulta la posología y puede potenciar los eventos adversos.

Contraindicaciones:

Dupixent está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Reacciones Adversas

Dermatitis atópica

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (atopic dermatitis, AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® cada 2 semanas (Q2W) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® una vez por semana (QW). Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente). La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 1: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Asma

Un total de 2888 pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave se evaluaron en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la

inclusión a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una edad media de 48,1 años, el 63,4% eran mujeres, el 81,9% eran blancas, el 12,5% asiáticas, el 4,4% negras y el 76,9% informaron afecciones atópicas comórbidas, como la rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14.5%), rinosinusitis crónica (17.3%), poliposis nasal (12.3%), dermatitis atópica (9.7%) y alergia a los alimentos (8.5%).

Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4.3% del grupo placebo, 3.2% del grupo Dupixent® 200 mg Q2W y 6.1% del grupo Dupixent® 300 mg Q2W.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos 3% de los pacientes tratados con Dupixent® y a una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en los estudios DRI12544 y QUEST.

Tabla 2: Reacciones Adversas ocurridas en >3% del grupo de Dupixent en DRI12544 Y QUEST

Reacción Adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Eritema en el sitio de inyección	Muy Común	97 (12.5%)	132 (16.8%)	47 (5.9%)
Edema en el sitio de inyección	Común	27 (3.5%)	48 (6.1%)	8 (1.0%)
Prurito en el sitio de inyección	Común	31 (4.0%)	43 (5.5%)	1 (1.1%)

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas Hipersensibilidad

En la muestra agrupada de exposición general, se informó un caso de reacción de enfermedad del suero y un caso de reacción similar a la enfermedad del suero luego de la administración de Dupixent. Un caso serio de anafilaxis fue reportado

durante el desarrollo del programa de asma luego de la administración de Dupixent.

Eosinofilos

Los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un mayor aumento inicial medio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los conteos de eosinófilos disminuyeron a niveles cercanos a los niveles iniciales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 500 células / mL) fue similar en los grupos Dupixent® y placebo. Se informó eosinofilia emergente del tratamiento ($\geq 5,000$ células / mL) en $<2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y $<0,5\%$ en los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

No se observó aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con el placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. En los estudios clínicos de monoterapia de 16 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5% de los pacientes tratados con Dupixent®. En el estudio CHRONOS de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2% de los pacientes tratados con Dupixent®.

Interacciones:

- Vacunas de virus vivos: Dupixent no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent.
- Vacunas inactivadas: Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.
- Interacciones con sustratos para CYP450: En un ensayo clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

- **Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma: No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.**

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente el 6% de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos antifúngicos (ADA) contra dupilumab; aproximadamente el 2% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 2% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tenía anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 5% de los pacientes en los grupos placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes de ADA y aproximadamente el 1% tenía anticuerpos neutralizantes. Las respuestas de la ADA no se asociaron generalmente con el impacto en la exposición, seguridad o eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4% de los pacientes exhibieron respuestas de ADA de alto título asociadas con exposición reducida y eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (<0.1%) asociada con títulos altos de ADA

La incidencia observada de respuestas de ADA persistentes y la actividad neutralizante en el ensayo dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente individual. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Dupixent® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dermatitis Atópica: La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentarse a 300 mg por semana.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones especiales

-Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con dermatitis atópica.

-Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

-Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

-Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

-Peso corporal: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

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

En cuanto al Plan de gestión de Riesgos, la Sala recomienda aprobarlo para el producto de la referencia.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

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

3.2.1.3. DUPIXENT® 200mg

Radicado : 20181098762
 Fecha : 18/05/2018
 Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A
 Fabricante : Sanofi Winthrop Industrie / Cook Pharmica

Composición: Cada 1.14 mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupilumab® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma moderada a grave a partir de los 12 años, incluidos aquellos con o sin un fenotipo eosinofílico.

Dupilumab® está indicado como terapia de mantenimiento para mejorar la función pulmonar.

Dupilumab® está indicado como terapia de mantenimiento para reducir el uso de esteroides orales y mejorar la función pulmonar en pacientes con asma dependiente de esteroides.

Contraindicaciones:

Dupilumab® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupilumab® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupilumab®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupilumab®.

Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupilumab® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Reacciones Adversas:

Un total de 2888 pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave se evaluaron en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inclusión a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una edad media de 48,1 años, el 63,4% eran mujeres, el 81,9% eran blancas, el 12,5% asiáticas, el 4,4% negras y el 76,9% informaron afecciones atópicas comórbidas, como la rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14.5%), rinosinusitis crónica (17.3%), poliposis nasal (12.3%), dermatitis atópica (9.7%) y alergia a los alimentos (8.5%).

Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4.3% del grupo placebo, 3.2% del grupo Dupixent® 200 mg Q2W y 6.1% del grupo Dupixent® 300 mg Q2W.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos 3% de los pacientes tratados con Dupixent® y a una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en los estudios DRI12544 y QUEST.

Tabla 2: Reacciones Adversas ocurridas en >3% del grupo de Dupixent en DRI12544 Y QUEST

Reacción Adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Eritema en el sitio de inyección	Muy Común	97 (12.5%)	132 (16.8%)	47 (5.9%)
Edema en el sitio de inyección	Común	27 (3.5%)	48 (6.1%)	8 (1.0%)
Prurito en el sitio de inyección	Común	31 (4.0%)	43 (5.5%)	1 (1.1%)

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas Hipersensibilidad

En la muestra agrupada de exposición general, se informó un caso de reacción de enfermedad del suero y un caso de reacción similar a la enfermedad del suero luego de

la administración de Dupixent. Un caso serio de anafilaxis fue reportado durante el desarrollo del programa de asma luego de la administración de Dupixent.

Eosinofilos

Los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un mayor aumento inicial medio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los conteos de eosinófilos disminuyeron a niveles cercanos a los niveles iniciales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 500 células / mL) fue similar en los grupos Dupixent® y placebo. Se informó eosinofilia emergente del tratamiento ($\geq 5,000$ células / mL) en $< 2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5\%$ en los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

No se observó aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con el placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. En los estudios clínicos de monoterapia de 16 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5% de los pacientes tratados con Dupixent®. En el estudio CHRONOS de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2% de los pacientes tratados con Dupixent®

Interacciones:

- Vacunas de virus vivos: Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.
- Vacunas inactivadas: Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.
- Interacciones con sustratos para CYP450: En un ensayo clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.

- Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma: No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

Inmunogenicidad

- Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.
- Aproximadamente el 6% de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos antifúngicos (ADA) contra dupilumab; aproximadamente el 2% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 2% tenía anticuerpos neutralizantes.
- Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tenía anticuerpos neutralizantes.
- Aproximadamente el 5% de los pacientes en los grupos placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes de ADA y aproximadamente el 1% tenía anticuerpos neutralizantes. Las respuestas de la ADA no se asociaron generalmente con el impacto en la exposición, seguridad o eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4% de los pacientes exhibieron respuestas de ADA de alto título asociadas con exposición reducida y eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (<0.1%) asociada con títulos altos de ADA. La incidencia observada de respuestas de ADA persistentes y la actividad neutralizante en el ensayo dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente individual. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Dupixent® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguida de 200 mg cada dos semanas

La dosis puede aumentarse a 300 mg cada dos semanas según la evaluación Médica.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administrados cada dos semanas para los pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica comórbida moderada a severa para la que está indicado Dupixent®.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones especiales

-Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años.

-Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

-Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

-Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

-Peso corporal: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal

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 de Nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como Nueva Entidad Química bajo el Decreto 2085/2002
- Inserto e Información Para Prescribir allegada bajo radicado No. 20181098762

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

Composición: Cada 1.14 mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μL) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas B de acción prolongada.

La anterior indicación teniendo en cuenta los pacientes incluidos en el estudio clínico que la soporta y los resultados del mismo.

Contraindicaciones:

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas

pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Reacciones Adversas:

Un total de 2888 pacientes adultos y adolescentes con asma moderada a grave se evaluaron en 3 ensayos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves en el año anterior a la inclusión a pesar del uso regular de corticosteroides inhalados de dosis media a alta más un controlador adicional (DRI12544 y QUEST). Se inscribieron un total de

210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibieron altas dosis de corticosteroides inhalados y hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una edad media de 48,1 años, el 63,4% eran mujeres, el 81,9% eran blancas, el 12,5% asiáticas, el 4,4% negras y el 76,9% informaron afecciones atópicas comórbidas, como la rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14.5%), rinosinusitis crónica (17.3%), poliposis nasal (12.3%), dermatitis atópica (9.7%) y alergia a los alimentos (8.5%).

Dupixent® 200 mg o 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, después de una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4.3% del grupo placebo, 3.2% del grupo Dupixent® 200 mg Q2W y 6.1% del grupo Dupixent® 300 mg Q2W.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de al menos 3% de los pacientes tratados con Dupixent® y a una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparación en los estudios DRI12544 y QUEST.

Tabla 2: Reacciones Adversas ocurridas en >3% del grupo de Dupixent en DRI12544 Y QUEST

Reacción Adversa	Frecuencia	DRI12544 y QUEST		
		Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio				
Eritema en el sitio de inyección	Muy Común	97 (12.5%)	132 (16.8%)	47 (5.9%)
Edema en el sitio de inyección	Común	27 (3.5%)	48 (6.1%)	8 (1.0%)
Prurito en el sitio de inyección	Común	31 (4.0%)	43 (5.5%)	1 (1.1%)

Descripción de Reacciones Adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

En la muestra agrupada de exposición general, se informó un caso de reacción de enfermedad del suero y un caso de reacción similar a la enfermedad del suero luego de la administración de Dupixent. Un caso serio de anafilaxis fue reportado durante el desarrollo del programa de asma luego de la administración de Dupixent.

Eosinofilos

Los pacientes tratados con Dupixent® tuvieron un mayor aumento inicial medio en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los conteos de eosinófilos disminuyeron a niveles cercanos a los niveles iniciales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente del tratamiento (≥ 500 células / mL) fue similar en los grupos Dupixent® y placebo. Se informó eosinofilia emergente del tratamiento ($\geq 5,000$ células / mL) en $< 2\%$ de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5\%$ en los pacientes tratados con placebo.

Infecciones generales

No se observó aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con el placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. En los estudios clínicos de monoterapia de 16 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,5% de los pacientes tratados con Dupixent®. En el estudio CHRONOS de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 0,6% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,2% de los pacientes tratados con Dupixent®

Interacciones:

- Vacunas de virus vivos: Dupixent® no se ha estudiado con vacunas de virus vivos. No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent®.
- Vacunas inactivadas: Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.
- Interacciones con sustratos para CYP450: En un ensayo clínico de pacientes con dermatitis atópica, se evaluaron los efectos de dupilumab en la farmacocinética de los sustratos de CYP. Los datos recopilados de este estudio no indicaron un efecto clínicamente relevante de dupilumab en la actividad de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C9.
- Uso con otros medicamentos para el tratamiento del asma: No se espera un efecto de dupilumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados conjuntamente. Con base en el análisis de la población, los

medicamentos comúnmente administrados conjuntamente no tuvieron ningún efecto sobre la farmacocinética de dupilumab en pacientes con asma moderada a grave.

Inmunogenicidad

- Como con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con dupilumab.
- Aproximadamente el 6% de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos antifúngicos (ADA) contra dupilumab; aproximadamente el 2% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 2% tenía anticuerpos neutralizantes.
- Aproximadamente el 9% de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg Q2W durante 52 semanas desarrollaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4% exhibió respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4% tenía anticuerpos neutralizantes.
- Aproximadamente el 5% de los pacientes en los grupos placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2% exhibió respuestas persistentes de ADA y aproximadamente el 1% tenía anticuerpos neutralizantes. Las respuestas de la ADA no se asociaron generalmente con el impacto en la exposición, seguridad o eficacia de Dupixent®. Menos del 0,4% de los pacientes exhibieron respuestas de ADA de alto título asociadas con exposición reducida y eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (<0.1%) asociada con títulos altos de ADA. La incidencia observada de respuestas de ADA persistentes y la actividad neutralizante en el ensayo dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente individual. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Dupixent® con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (12 años de edad en adelante) es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguida de 200 mg cada dos semanas

La dosis puede aumentarse a 300 mg cada dos semanas según la evaluación Médica.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguida de 300 mg administrados cada dos semanas para los pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica comórbida moderada a severa para la que está indicado Dupixent®.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones especiales

-Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años.

-Pacientes adultos mayores: No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

-Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

-Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

-Peso corporal: No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.7.0.0.N10

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

En cuanto al Plan de gestión de Riesgos, la Sala recomienda aprobarlo para el producto de la referencia.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

Por último, el interesado debe allegar el inserto y la información para prescribir junto con la solicitud de registro sanitario con la información conceptuada.

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

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1. ADVATE

Expediente : 19993114
 Radicado : 20181078021
 Fecha : 23/04/2018
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
 Fabricante : Baxalta BioScience Manufacturing Sàrl, Baxter AG, Baxalta Belgium Manufacturing S.A.

Composición:

Composicion Advate 250, 500, 1000, UI/ Vial:

- Cada frasco-ampolla contiene 250 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante
- Cada frasco-ampolla contiene 500 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante
- Cada frasco-ampolla contiene 1000 UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante

Composicion Advate 2000 UI/ Vial:

- Cada frasco-ampolla contiene 2000UI de Octocog Alfa (rFVIII) Factor VIII de coagulación recombinante

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Advate® no contiene factor von Willebrand en cantidades efectivas farmacológicamente y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Octocog-Alfa, proteínas del ratón o del Hamster, o cualquier otro de los ingredientes de Advate®

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Con Advate se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico., incluyendo anafilaxis. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes en caso de cuales síntomas deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de que se produzca shock se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Formación de Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro coagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (U.B.)/ml de plasma empleando el ensayo modificado. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

En general, en todos los pacientes tratados con un factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperado, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de sustitución de factor VIII puede no ser efectiva y se deberán considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes deberá estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Aplicación incorrecta

La aplicación incorrecta (intra-arterial o paravenosa) de Advate reconstituido en 2 ml, puede llevar a una leve y corta reacción en el sitio de inyección, como moretones o eritema.

Complicación relacionada con el catéter en el tratamiento

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteremia y trombosis del lado del catéter. Consideraciones relativas al excipiente Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Es indispensable registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Advate® a un paciente para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacciones con Advate®

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia clínica relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de Advate® sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con Advate® incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a Advate® y se registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM reportadas fueron por causa del desarrollo de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores).

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria

generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia) se observaron con poca frecuencia pero, en algunos casos, pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

Se puede observar desarrollo de anticuerpos a la proteína de ratón y/o hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII. Si aparecen tales inhibidores, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Desarrollo de inhibidor Se ha notificado un desarrollo de inhibidor en pacientes con tratamientos previos y en pacientes no tratados previamente. Para información detallada remítase a las secciones de Propiedades farmacológicas y de Advertencias y precauciones especiales de uso. RAM específicas para residuos del proceso de fabricación.

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de células de ovario de hámster chino (CHO), 3 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos y 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos y un paciente mostró tanto una tendencia ascendente estadísticamente significativa como un pico sostenido en el nivel de los anticuerpos antiproteínas anti-CHO, pero no tuvo ningún otro síntoma que indicara una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. De los 229 pacientes tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti-IgG murina, 10 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa mediante análisis de regresión lineal y dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo. Un paciente mostró una tendencia ascendente estadísticamente significativa y un pico sostenido en el nivel de anticuerpos anti-IgG murina. Cuatro de estos pacientes sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

Población pediátrica

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

En los estudios clínicos no se han notado diferencias específicas por edad en RAM excepto el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos no tratados previamente

(PUP) y complicaciones relacionadas con catéter. 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 pertinente incluido en el Anexo V.

Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: NO se han realizado estudios de interacciones con Advate®

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Dirigido a población pediátrica y adulta

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 la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inseto Versión 1 de Abril de 2018
- Información Para Prescribir Versión 1 de Abril de 2018
- Declaración Sucinta Versión 1 de Abril de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Advate® no contiene factor von Willebrand

en cantidades efectivas farmacológicamente y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Octocog-Alfa, proteínas del ratón o del Hamster, o cualquier otro de los ingredientes de Advate®

Precauciones y Advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Con Advate se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico., incluyendo anafilaxis. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y de hámster. Se debe informar a los pacientes en caso de cuales síntomas deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. Se debe informar a los pacientes de los signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. En caso de que se produzca shock se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

Formación de Inhibidores:

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida que aparece durante el tratamiento de pacientes con hemofilia A. Esos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro coagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades de Bethesda (U.B.)/ml de plasma empleando el ensayo modificado. En pacientes que desarrollan anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición, y con otros factores ambientales y genéticos. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

En general, en todos los pacientes tratados con un factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperado, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse una

prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de sustitución de factor VIII puede no ser efectiva y se deberán considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes deberá estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Aplicación incorrecta

La aplicación incorrecta (intra-arterial o paravenosa) de Advate reconstituido en 2 ml, puede llevar a una leve y corta reacción en el sitio de inyección, como moretones o eritema.

Complicación relacionada con el catéter en el tratamiento

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso (CVAD) debe considerarse el riesgo de complicaciones relacionadas con CVAD incluyendo infecciones locales, bacteremia y trombosis del lado del catéter. Consideraciones relativas al excipiente Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

Es indispensable registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Advate® a un paciente para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción No se han realizado estudios de interacciones con Advate®

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia clínica relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el período de lactancia. Por lo tanto, sólo debe utilizarse factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

La influencia de Advate® sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos con Advate® incluyeron 418 sujetos con al menos una exposición a Advate® y se registraron un total de 93 reacciones adversas al medicamento (RAM). Las RAM reportadas fueron por causa del desarrollo de anticuerpos neutralizantes del factor VIII (inhibidores).

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia) se observaron con poca frecuencia pero, en algunos casos, pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock).

Se puede observar desarrollo de anticuerpos a la proteína de ratón y/o hámster con reacciones de hipersensibilidad asociadas.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII. Si aparecen tales inhibidores, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Desarrollo de inhibidor Se ha notificado un desarrollo de inhibidor en pacientes con tratamientos previos y en pacientes no tratados previamente. Para información detallada remítase a las secciones de Propiedades farmacológicas y de Advertencias y precauciones especiales de uso.

RAM específicas para residuos del proceso de fabricación.

De los 229 pacientes en tratamiento en los que se evaluaron los anticuerpos antiproteínas de células de ovario de hámster chino (CHO), 3 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa en los títulos y 4 mostraron picos sostenidos o picos momentáneos y un paciente mostró tanto una tendencia ascendente estadísticamente significativa como un pico sostenido en el nivel de los anticuerpos antiproteínas anti-CHO, pero no tuvo ningún otro síntoma que indicara una respuesta alérgica o de hipersensibilidad. De los 229 pacientes tratados a los que se realizó una evaluación de los anticuerpos anti-IgG murina, 10 mostraron una tendencia ascendente estadísticamente significativa mediante análisis de regresión lineal y dos mostraron un pico sostenido o pico momentáneo. Un paciente mostró una tendencia ascendente estadísticamente significativa y un pico sostenido en el nivel de anticuerpos anti-IgG murina. Cuatro de estos pacientes sufrieron episodios aislados de urticaria, prurito, sarpullido y recuentos ligeramente elevados de eosinófilos entre exposiciones repetidas al medicamento del estudio.

Hipersensibilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 09 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

Población pediátrica

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico incluyen anafilaxis y se han manifestado como mareos, parestesias, erupción, soplado, tumefacción facial, urticaria y prurito.

En los estudios clínicos no se han notado diferencias específicas por edad en RAM excepto el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos no tratados previamente (PUP) y complicaciones relacionadas con catéter. 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 pertinente incluido en el Anexo V.

Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con factor VIII de coagulación recombinante.

Interacciones: Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: NO se han realizado estudios de interacciones con Advate®

Vía de administración: Vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Dirigido a población pediátrica y adulta

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto Versión 1 de Abril de 2018
- Información Para Prescribir Versión 1 de Abril de 2018
- Declaración Sucinta Versión 1 de Abril de 2018

En cuanto al plan de gestión de riesgo versión 1, cumple con lo requerido y solicita informar al Grupo de Farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten y allegar los informes preliminares y finales del estudio de seguridad 060902AHEAS propuesto y al Grupo de Investigación Clínica el estudio NCT02078427

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Radicado : 20181091009
 Fecha : 09/05/2018
 Interesado : BR Pharma International

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si para el INVIMA la justificación de que un producto que tenga origen Biológico sea usado por única vez y no corresponda a un tratamiento con dosis repetidas, es válida para que no sea necesaria la presentación del estudio de inmunogenicidad en el dossier de evaluación farmacológica para el trámite de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para el caso particular del producto Retaplase – activador tisular de plasminogeno recombinante, y teniendo en cuenta los argumentos expuestos por el interesado y los soportes presentados, no serían necesarios la presentación de estudios de inmunogenicidad.

La Sala aclara que analizará caso por caso y la pertinencia de la prueba de inmunogenicidad para productos de única administración.

3.4.2. NOVOLIN® N 100 UI/ml

Expediente : 38294
 Radicado : 2017054213

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 01 Segunda Parte SEMNNIMB 2018, numeral 3.2.3.2., en el sentido de indicar que el producto de la referencia con Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Humana ADNr y Forma farmacéutica: Suspensión inyectable se encuentra incluido en la siguiente Norma Farmacológica:

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10.

**3.4.3. TRAZIMERA® 150mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
TRAZIMERA® 440mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20144826
Radicado : 20181091256
Interesado : Pfizer S.A.S
Fabricante : Pfizer Manufacturing Belgium NV

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante el Acta No. 08 de 2018, numeral 3.2.2.1, en el sentido de indicar que la norma farmacológica aprobada para el producto de la referencia es la siguiente:

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

**3.4.4. ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 20mg/0,2mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40mg/0,4mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 60mg/0,6mL
ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 80mg/0,8mL**

Expediente : 20114969
Radicado : 2016130207 / 2017180875/20181083991

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 08 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.3., en el sentido de indicar que la información farmacológica con la que recomienda aprobar los productos de la referencia únicamente es con la siguiente información y no como aparece en el acta mencionada:

Composición:

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 20 mg (equivalente a 2.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,2 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 40 mg (equivalente a 4.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,4 mL

- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 60 mg (equivalente a 6.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,6 mL
- Cada jeringa precargada contiene: - Enoxaparina sódica: 80 mg (equivalente a 8.000 UI) - Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 0,8 mL

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general.
- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.
- Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.
- Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.
- Endocarditis séptica.
- Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Precauciones y Advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la

hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado. La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente
- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis.

3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter.

Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina <30mL/minuto, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y el al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

-Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina <30 mL/min), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico.

Bajo peso

Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso (< 45 kg) y en hombres de bajo peso (<57 kg), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes.

Pacientes obesos

Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos (IMC> 30 kg/m²) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

-Procedimientos de revascularización coronaria percutánea

Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de

forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica.

Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

-Válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas

El uso de Enoxaparina sódica como trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

-Pruebas de laboratorio:

En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina

sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

-Monitorización del recuento de plaquetas

Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución.

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia

Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100 a 1/1.000 a 1/10.000 a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas postcomercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias:

En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos). Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal.

Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal

Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos: Frecuentes: Hemorragia

Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo: Frecuentes: Hemorragia*.

Poco Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes:

Trombocitopenia.

Profilaxis en pacientes no quirúrgicos: Poco frecuentes: Trombocitopenia.

**Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP: Muy frecuentes: Trombocitosis*.
Frecuentes: Trombocitopenia.**

**Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q:
Poco frecuentes: Trombocitopenia.**

**Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:
Frecuentes: Trombocitosis*,**

**Trombocitopenia.
Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica.**

*** Incremento de plaquetas > 400 g/L**

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Reacción alérgica Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

Trastornos hepatobiliares: Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.
Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes:**

Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias:

Raras: Hipercaliemia.

Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma)

**** Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.**

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural. Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

Trastornos de la sangre y del tejido linfático:

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades. Eosinofilia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomasas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

- Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia.

Trastornos hepato biliares:

- Lesión hepática hepatocelular
- Lesión hepática colestásica.

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

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

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

- Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.
- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
- Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.

Inhibidores de la agregación plaquetaria:

- Ticlopidina, dipyridamol, sulfinpirazona.
- Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
- Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Dosificación y Grupo Etario:

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti Xa de 100 UI, aproximadamente.

GENERAL

A) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica venosa

En pacientes quirúrgicos:

En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg (2.000 UI o 4.000UI respectivamente) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención.

En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo, en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea, será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención.

El tratamiento con enoxaparina se prescribe usualmente por un período de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y el tratamiento debe continuarse por el tiempo en que persista el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente se vuelva ambulatorio.

La terapia continuada con 40 mg una vez al día, por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica.

Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para Anestesia Espinal / Epidural y Procedimientos de Revascularización Coronaria Percutánea: Ver Advertencias y Precauciones.

B) En Pacientes No Quirúrgicos (Pacientes Médicos)

La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg, una vez al día, por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días.

En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

C) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Establecida (con o sin Embolia Pulmonar):

La administración debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso; o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

D) Prevención de la Trombosis Extracorpórea durante la Hemodiálisis

La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica.

En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis deberá reducirse a 0,5 mg/kg para el doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular único.

Durante la hemodiálisis, la enoxaparina debe ser introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, en caso de que se encuentren anillos de fibrina, por ejemplo, después de sesiones más prolongadas de lo normal, una dosis adicional de 0,5 -1 mg/kg puede ser administrada.

E) Tratamiento de Angina Inestable y del Infarto de Miocardio Sin Onda Q

La dosis recomendada es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con ácido acetil salicílico por vía oral (de 100-325 mg una vez al día). En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

F) Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST

La dosis recomendada es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Puede administrarse de forma concomitante con ácido acetil salicílico.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Población Pediátrica:

La seguridad y eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia renal:

(Ver Sección 6: Insuficiencia Renal y Sección 16.5: Insuficiencia Renal)

Insuficiencia Renal severa: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30mL/min) se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes.

Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:

Tratamiento de la Trombosis venosa profunda establecida	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa:

Dosificación estándar	Insuficiencia renal grave
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve y moderada: Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30

a 50 mL/min) o leve aclaración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural: Para pacientes que reciben anestesia espinal / epidural (ver sección Advertencias Anestesia Epidural / Espinal).

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Administración

Inyección subcutánea:

Enoxaparina sódica se administra por inyección subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q) y tratamiento de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo:

Para el infarto del miocardio con elevación del segmento ST, el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.

Inyección en la línea arterial:

El medicamento se administra a través de la línea arterial en un circuito de diálisis para la prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

No se debe administrar por vía intramuscular.

Técnica para inyección subcutánea: ver instrucciones de uso al final del prospecto/inserto.

Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación en IMEST solamente):

Enoxaparina sódica se debe administrar a través de una línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica para limpiar la línea de restos de medicamentos.

Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0,9%) o dextrosa 5% en agua.

Bolo inicial de 30 mg

Para el bolo inicial de 30 mg, utilizando una jeringa prellenada graduada de enoxaparina sódica, expulse el volumen en exceso para mantener sólo 30 mg (0,3 mL) dentro de la jeringa. La dosis de 30 mg puede ser luego administrada directamente dentro de la línea intravenosa.

Bolo adicional para PCI cuando la última administración SC fue aplicada más de 8 horas antes del inflado del balón.

Para pacientes que son manejados con Intervención Coronaria Percutánea (ICP), debe administrarse un bolo IV adicional de 0,3 mg/kg si la última administración SC se aplicó más de 8 horas antes del inflado del balón.

Con el propósito de asegurar la exactitud del pequeño volumen a ser inyectado, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/mL.

Para obtener una solución de 3 mg/mL, utilizando una jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 mL (por ejemplo, usando ya sea solución salina normal (0,9%) o dextrosa al 5% en agua) como sigue:

Retire con una jeringa 30 mL de la bolsa de infusión y deseche el líquido. Inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de enoxaparina sódica de 60 mg dentro de los 20 mL que aún permanecen en la bolsa. Mezcle cuidadosamente el contenido de la bolsa. Retire el volumen de solución diluida necesario con una jeringa para administrarlo a través de la línea intravenosa.

Después de realizada la dilución, el volumen a ser inyectado puede calcularse usando la siguiente fórmula [Volumen de solución diluida (mL) = Peso del paciente (kg) x 0,1] o utilizando la tabla que aparece a continuación. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usarla.

Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de que se realiza la dilución:

Peso [Kg]	Dosis requerida (0,3 mg/kg) [mg]	Volumen a inyectar cuando se diluye a una concentración final de 3 mg/mL [mL]
45	13,5	4,5
50	15	5
55	16,5	5,5
60	18	6
65	19,5	6,5
70	21	7
75	22,5	7,5
80	24	8
85	25,5	8,5
90	27	9
95	28,5	9,5
100	30	10

El uso de una jeringa de tuberculina o equivalente está recomendado cuando se usan frascos de dosis múltiples para asegurar la retirada del volumen apropiado del medicamento.

Vía de Administración: Subcutánea / Intraarterial / Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

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

Siendo las 16:00 del día 12 de Julio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
 Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
 Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
 Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA

Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA

Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO

Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES

Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS

Miembro SEMNNIMB

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA

Miembro SEMNNIMB

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB



JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ

Director General del Invima



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1