



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17 DE 2018

SESIÓN EXTRAORDINARIA

27 DE NOVIEMBRE DE 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.1.2 Modificación de Indicaciones

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.3 Renovaciones

3.2.4 Modificación de indicaciones

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria 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 fuentes
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramírez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. ORKAMBI

Expediente : 20150805
Radicado : 20181182806
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Lloreda & CIA S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 200mg de Lumacaftor + 125mg de Ivacaftor
Cada comprimido recubierto contiene 100mg de Lumacaftor + 125mg de Ivacaftor

Forma farmacéutica:





Comprimido recubierto

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad hepática avanzada

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

Eventos hepatobiliares

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

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

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





Eventos respiratorios

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

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

Efecto sobre la presión arterial

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

Cataratas

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

Pacientes después de un trasplante de órgano

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lumacaftor/ivacaftor se basa principalmente en los datos combinados de 1108 pacientes con FQ, mayores de 12 años, que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, y que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio en 2 estudios clínicos en Fase 3 de doble-ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2). Un total de 738 pacientes recibió lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 369 pacientes recibieron lumacaftor de 600 mg cada 24 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas) y 370 pacientes recibieron placebo. De los 1108 pacientes, el 49% eran mujeres y el 99% eran caucásicos.





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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

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

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

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

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





Estudios en pacientes de 6 a 11 años

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Hepatobiliares

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

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios controlados con placebo de Fase 3, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días posteriores al inicio de la dosificación y se resolvió después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor.



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

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

Experiencia post-comercialización

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

Eventos respiratorios

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de reacciones respiratorias adversas (p. Ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue de 26,3% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con 17,0% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de estos eventos fue más común en pacientes con pretratamiento más bajo de FEV₁. Aproximadamente tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento, y en la mayoría de los pacientes los eventos se resolvieron sin interrumpir la dosificación o suspender el tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en gravedad, y no graves (ver Sección 4.4).

Durante un estudio clínico de Fase 3b, abierto, de 24 semanas (Estudio 6) en 46 pacientes mayores de 12 años con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV₁ <40) [media ppFEV₁ de 29,1 al inicio (rango: 18,3 a 42,0)], la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2%. En el subgrupo de 28 pacientes que se iniciaron con la dosis completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia





fue del 71,4% y en los 18 pacientes que se iniciaron con una dosis reducida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas hasta por 2 semanas, y posterior incremento a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que iniciaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente tuvo un evento respiratorio grave, tres pacientes posteriormente redujeron su dosis y tres pacientes interrumpieron el tratamiento. No se observaron eventos respiratorios graves, reducciones de la dosis o interrupciones en los pacientes que se iniciaron a la mitad de la dosis.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas (Estudio 5) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el valor inicial medio de ppFEV₁ fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de Fase 3, controlado con placebo, de 24 semanas (Estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (media inicial de ppFEV₁ fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en pacientes con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en pacientes con placebo. Se observó una disminución en ppFEV₁ al inicio de la terapia durante las evaluaciones espirométricas en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto de la predosis a las 4-6 horas después de la dosis fue de -7,7 en el Día 1 y -1,3 en el Día 15 en pacientes con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la semana 16.

Anormalidades menstruales

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

Aumento de la presión sanguínea

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





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

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

Interacciones:

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

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

Potencial de otros medicamentos para afectar el lumacaftor/ivacaftor
Inhibidores de CYP3A

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

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

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





Inductores de CYP3A

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

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

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afectar otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

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

Sustratos de P-gp

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

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

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

Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas

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





medicamentos comúnmente utilizados como sondas para estudios de interacción farmacocinética.

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

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





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

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





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

Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
<i>Anticonvulsivos:</i>		
carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivos ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivos. Las exposiciones de ivacaftor y el anticonvulsivo pueden disminuir significativamente, lo que puede reducir la eficacia de ambas sustancias activas.





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

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





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

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





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

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





Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anticonceptivos hormonales: etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona, y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluso los inyectables orales, transdérmicos e implantables, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administran conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizado después de un trasplante de órgano)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores. El uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con trasplante de órgano no ha sido estudiado.
Inhibidores de la bomba de protones: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.





Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
Otros medicamentos concomitantes de importancia clínica		
Antiarrítmicos:		
digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	La concentración sérica de digoxina debe controlarse y la dosis debe ajustarse para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de digoxina.
Anticoagulantes:		
warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	La Relación Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) debe controlarse cuando se requiera la administración de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de warfarina.
Antidepresivos:		
<i>citalopram, escitalopram, sertralina</i>	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes:		
Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Corticosteroides, sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Bloqueadores de H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.
Nota: ↑ = incremento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Basado en estudios clínicos de interacción medicamento-medicamento. Todas las otras interacciones de medicamentos que se muestran son predichas.		

Vía de administración:

Uso oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes de 6-11 años:

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

Pacientes mayores de 12 años:

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica





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

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

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

- **Justificar la relevancia clínica del tamaño de las diferencias encontradas versus placebo, dado que la diferencia encontrada en VEF1 es menor al 5%, que es la reportada como referencia de relevancia clínica.**
- **Justificar la relevancia clínica de los resultados obtenidos en las variables secundarias.**
- **Allegar un análisis por subgrupos de acuerdo al estado funcional del paciente, que permite establecer si hay un subgrupo con mayor beneficio.**
- **La Sala considera que tomar el promedio de los VEF1 de la semana 16 y la semana 24 sobrestima el tamaño del efecto.**
- **Llama la atención a la Sala que el tamaño del efecto aparece máximo en la semana 8 y a partir de allí comienza a disminuir hasta la semana 24, lo que sugiere que no fue apropiada la duración del estudio comparada con placebo, teniendo en cuenta que es una terapia que se propone para usar a largo plazo. Se requieren estudios a más largo plazo para realizar un balance beneficio riesgo adecuado.**
- **Allegar estudios preclínicos de carcinogenicidad de dos años de seguimiento.**
- **Explicar las razones de las inconsistencias en la relación dosis efecto para las diversas variables (VEF1 y exacerbaciones de eventos**





pulmonares) en los resultados de los estudios 103 y 104. Así mismo, cómo se interpreta que en los resultados del estudio 106 no muestra resultados consistentes de eficacia en relación con los estudios 103 y 104.

Una vez revisada la información de evaluación farmacológica suministrada por el titular se considera que el PGR es adecuado y sigue los lineamientos requeridos en el plan de Farmacovigilancia; los riesgos se encuentran claramente identificados. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar PSUR conforme al tiempo establecido en normas ICH y la planeación para el seguimiento de los pacientes sometidos al tratamiento con este medicamento. Igualmente se solicita informar al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante el desarrollo de los estudios propuestos post-comercialización y que afecten el perfil riesgo / beneficio del producto.

3.1.1.2. ZYNQUISTA

Expediente : 20150493
Radicado : 20181176952
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:
Cada tableta contiene 200mg de Sotagliflozina

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) como complemento de la insulina para mejorar el control glucémico en adultos con DMT1

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

General





Sotagliflozina no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD). La sotagliflozina no es un sustituto de la insulina.

Cetoacidosis diabética

El riesgo de desarrollar CAD en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es mayor con el tratamiento con sotagliflozina. El riesgo es mayor en los usuarios de bomba, en comparación con los que no la usan. La CAD puede ocurrir con niveles bajos, normales o elevados de glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que toman sotagliflozina. Es posible que efectos adversos gastrointestinales y otros eventos adversos que ocurren con sotagliflozina puedan enmascarar la presencia de síntomas de CAD.

Antes de iniciar la administración de sotagliflozina, se debe asegurar que los niveles de cetonas sean normales. También debe tener en cuenta factores que pueden predisponer a cetosis y CAD incluida CAD reciente, restricción calórica, restricción de carbohidratos, dieta cetogénica y abuso de alcohol.

El tratamiento debe suspenderse temporalmente si el nivel de cetonas aumenta (si el nivel de beta hidroxibutirato (BHB) en sangre es 0,6 mmol/l o superior, o el nivel de cetonas en orina es moderado o alto) y en pacientes que están hospitalizados para procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedades médicas agudas graves.

Si se sospecha CAD, el paciente debe ser evaluado y se debe brindar tratamiento inmediato. La CAD requiere evaluación y tratamiento de urgencia.

El tratamiento con sotagliflozina se puede reiniciar cuando la CAD haya resuelto. Informar al paciente sobre cómo reconocer los factores de riesgo que pueden predisponer a cetosis (incluyendo cetosis por inanición) y cómo reconocer los signos o síntomas de la CAD.

Informar al paciente para evaluar el nivel de cetonas (orina o sangre) si presenta signos o síntomas. Si las cetonas son positivas (el nivel de beta-hidroxibutirato (BHB) es 0,6 mmol/l o mayor, o el nivel de cetonas en orina es moderado o alto), el paciente debe comunicarse inmediatamente con su proveedor de atención médica, o ir al departamento de emergencias y detener temporalmente el tratamiento con sotagliflozina.

Pacientes con deterioro de la función renal





Las anomalías de la función renal (aumento de la creatinina sérica y disminución de la TFG) pueden ocurrir después de iniciar la administración de sotagliflozina. Los pacientes con hipovolemia pueden ser más susceptibles a estos cambios. La función renal debe evaluarse antes del inicio de sotagliflozina y se debe controlar periódicamente en lo sucesivo. Se recomienda controlar la función renal con mayor frecuencia en los pacientes con TFG menor de 60 ml/min/1,73 m².

Hipotensión

Según el mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), al aumentar la excreción urinaria de glucosa (EUG), la sotagliflozina provoca diuresis osmótica que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial. La sotagliflozina puede causar contracción del volumen intravascular. Es posible que ocurra hipotensión sintomática después de iniciar la administración de sotagliflozina, en especial en pacientes con: insuficiencia renal, ancianos, pacientes con presión arterial sistólica baja, y en pacientes tratados con diuréticos. Antes de iniciar la administración de sotagliflozina, evalúe la contracción del volumen y corrija el estado del volumen si está indicado.

Monitoree signos y síntomas de hipotensión después de iniciar el tratamiento.

Infecciones micóticas genitales

De manera consistente con el mecanismo de inhibición del SGLT2 con un aumento de la EUG, la sotagliflozina incrementa el riesgo de infecciones fúngicas genitales, según lo informado en los estudios clínicos.

Pacientes con antecedentes de infecciones fúngicas genitales crónicas o recurrentes son más propensos a desarrollar infecciones fúngicas genitales. Controle y trate según corresponda.

Evaluaciones urinarias de laboratorio

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman sotagliflozina tendrán resultados positivos de glucosa en orina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos se derivan de un grupo de dos ensayos de 52 semanas controlados con placebo. La sotagliflozina se usó en los pacientes con cualquier régimen del tratamiento con insulina, incluida la bomba o la terapia con múltiples inyecciones diarias (consultar la sección 5.1). Estos datos reflejan la exposición de 1049 pacientes a sotagliflozina con una duración media de la exposición de aproximadamente 48





semanas. Los pacientes recibieron sólo insulina (n=526), sotagliflozina 200 mg (n=524) o sotagliflozina 400 mg (n=525) una vez al día.

La incidencia general de eventos adversos en pacientes tratados con sotagliflozina fue similar a la insulina en monoterapia. La reacción adversa informada con más frecuencia fue diarrea.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en el grupo de dos ensayos clínicos de 52 semanas controlados con placebo descritos anteriormente. Ninguno estaba relacionado con la dosis. Las reacciones adversas que se mencionan a continuación están clasificadas por frecuencia y por clase de órgano o sistema (system organ class, SOC). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100), raro (≥1/10,000 a <1/1,000); muy raros (<1/10,000); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lista tabulada de reacciones adversas (MedDRA) de los estudios de 52 semanas controlados con placebo

Clase de órgano o sistema	Frecuencia de la aparición		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones micóticas genitales femeninas ^a	Infecciones micóticas genitales masculinas ^b	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Acidosis metabólica ^c	
Desordenes gastrointestinales		Diarrea	
Investigaciones		Aumento de cetonas en sangre	

- ^a Agrupación de eventos adversos, incluidos, entre otros, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, vulvitis, candidiasis vulvovaginal, infección genital, candidiasis genital, infección genital fúngica, vulvovaginitis, infección fúngica urogenital.
- ^b Agrupación de eventos adversos, incluidos, entre otros, balanopostitis, infecciones genitales fúngicas, balanitis por cándida, epididimitis.
- ^c Agrupación de eventos adversos notificados por el investigador, incluidos, entre otros, cetoacidosis diabética, cetoacidosis, acidosis, acetonemia, cetosis, aumento de cetonas en sangre, cetonuria. Todos los eventos fueron adjudicados. Los eventos de acidosis diabética con adjudicación positiva se presentan en una tabla aparte.





Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cetosis

La incidencia de eventos relacionados con cetosis, incluyendo cetosis y el aumento de cetonas en sangre, fue más alta en pacientes tratados con sotagliflozina: Se informó cetosis en 0 %, 0,2 % y 0,6 % de los pacientes aleatorizados que recibieron insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. Se informó aumento de cetonas en sangre en 0,2 %, 0,8 % y 0,8 % de los pacientes aleatorizados que recibieron insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente.

Cetoacidosis diabética

Se analizaron informes de reacciones adversas relacionadas con acidosis (incluidos reportes como cetoacidosis diabética (CAD), cetoacidosis, acidosis metabólica, acidosis, coma diabético, cetonemia, aumento de cetonas en sangre, cetonas en orina y presencia de cuerpos cetónicos en la orina) y se confirmó la presencia o ausencia de CAD (consultar la sección 4.4). Antes de iniciar el estudio, 43,0 %, 42,7 % y 42,7 % de los pacientes con placebo, NOMBRE COMERCIAL 200 mg y NOMBRE COMERCIAL 400 mg utilizaron infusión continua de insulina subcutánea (ICIS), respectivamente. La CAD fue más prevalente en los pacientes con ICIS que con tratamiento con múltiples inyecciones diarias (MID).

Los casos de CAD confirmados se muestran en la Tabla 1.

De los pacientes con CAD adjudicados de forma positiva, un 66 % continuó el tratamiento después de haberse resuelto la CAD.

Tabla 1: Incidencia de reacciones adversas adjudicadas de forma positiva a CAD en el grupo de dos estudios clínicos de 52 semanas controlados con placebo

	Insulina	Insulina + sotagliflozina 200 mg	Insulina + sotagliflozina 400 mg
CAD,% (n)	0,2 (526)	2,9 (524)	3,8 (525)
CAD, pacientes tratados con ICIS,% (n)	0,4 (226)	4,0 (224)	5,4 (224)
CAD pacientes en MID,% (n)	0 (300)	2,0 (300)	2,7 (301)

Disminución de la volemia

La sotagliflozina causa diuresis osmótica, lo que puede llevar a contracción del volumen intravascular y reacciones adversas relacionadas con la disminución de la volemia. Se informaron reacciones adversas relacionadas con disminución de la





volemia (p. ej. hipovolemia, disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipotensión ortostática, y síncope) en 1,0 %, 2,7 % y 1,1 % de los pacientes tratados sólo con insulina, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. La sotagliflozina puede aumentar el riesgo de hipotensión en pacientes con riesgo de contracción del volumen

Infecciones micóticas genitales

La incidencia de infecciones micóticas genitales (p. ej. balanopostitis, infección genital fúngica, infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, candidiasis vulvovaginal y vulvitis) fue mayor en los pacientes tratados con sotagliflozina 200 mg 9,2 % y con sotagliflozina 400 mg 12,0 % en comparación con insulina 2,9 % en monoterapia. Hubo interrupción del estudio debido a infección genital en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, 0,6 % de los pacientes tratados con 200 mg, y 0,8 % de los pacientes tratados con 400 mg de sotagliflozina.

Las infecciones micóticas genitales ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes mujeres que en pacientes varones. Las infecciones en el tracto genital fueron de intensidad leve o moderada.

Aumento de creatinina en sangre/Disminución de la filtración glomerular

La sotagliflozina se asoció con una disminución leve, transitoria y reversible de la TFG, y con un aumento de la creatinina, en comparación con la insulina en monoterapia a lo largo de 52 semanas de tratamiento en adultos con diabetes tipo 1 (Ver Tabla 2).

Tabla 2: Cambios de la creatinina sérica y la TFG inicial, en el grupo de dos estudios de 52 semanas controlados con placebo

		Insulina (N = 526)	Insulina sotagliflozina 200 mg (N = 524)	+ Insulina sotagliflozina 400 mg (N = 525)
Media inicial	N	526	524	525
	Creatinina (mg/dl)	0,85	0,85	0,85
	TFG (mL/min/1,73m ²)	90,2	89,3	89,1
Semana 24 Cambio con respecto al inicio	N	481	479	477
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,02
	TFG (mL/min/1,73m ²)	-1,06	-1,79	-1,66
Semana 52, Cambio con respecto al inicio	N	374	392	380
	Creatinina (mg/dl)	0,01	0,02	0,01
	TFG	-0,70	-2,14	-0,57





(mL/min/1,73m ²)			
------------------------------	--	--	--

Pruebas de laboratorio (24 semanas)

Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se observaron aumentos del LDL relacionados con la dosis en pacientes tratados con sotagliflozina. El cambio promedio de los niveles iniciales de LDL fue de 3,0, 4,1 y 5,5 mg/dl en pacientes tratados con insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. El rango inicial promedio en los niveles de LDL fue de 93,9 a 96,7 mg/dl en los grupos de tratamiento.

Se observaron aumentos del HDL relacionados con la dosis en pacientes tratados con sotagliflozina. El cambio promedio de los niveles iniciales de HDL fue de 1,2, 1,7 y 2,3 mg/dl en pacientes tratados con insulina en monoterapia, 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente. El rango inicial promedio en los niveles de HDL fue 63,7 a 66,4 mg/dl en los grupos de tratamiento.

Aumento del hematocrito

El cambio promedio con respecto al nivel inicial fue de 0,2 %, 1,9 % y 2,0 % en la insulina en monoterapia, pacientes tratados con 200 mg y 400 mg de sotagliflozina, respectivamente.

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

La vía principal del metabolismo de sotagliflozina en seres humanos es la glucuronidación por la uridin 5'- difosfato-glucuronosiltransferasa UGT1A9 y, en menor medida por oxidación vía CYP3A4.

En estudios in vitro, la sotagliflozina no inhibió el CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4, ni indujo el CYP 1A2, 2B6, o 3A4. Sotagliflozina 3-O-glucuronido (M19, el metabolito principal) es un inductor y un inhibidor de CYP3A4, y un inhibidor de CYP2D6.

Sotagliflozina y sotagliflozina 3-O-glucuronido no tienen un potencial significativo para inhibir OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 y OATP1B3.

In vitro, la sotagliflozina demostró tener efectos inhibitorios de la P-gp y la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP).

Efectos de otros productos medicinales en sotagliflozina





La sotagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. La sotagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se espera ningún efecto de sotagliflozina en los fármacos administrados de forma concomitante que sean sustratos de esos transportadores de captación.

La glucuronidación por UGT1A9, para formar el M19, se identificó como la principal vía metabólica de sotagliflozina. La administración conjunta con un régimen de múltiples dosis de rifampicina, un inductor de diversas enzimas metabolizadoras UGT y CYP, con una dosis única de 400 mg de sotagliflozina resultó en una disminución del AUC_{0-inf} (60 %) y la C_{máx} (40 %) de sotagliflozina. Esta disminución en la exposición a sotagliflozina podría disminuir la eficacia. Si un inductor de estas UGTs (p. ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) se debe administrar conjuntamente con sotagliflozina, considere la posibilidad de monitorizar el nivel de glucosa frecuentemente.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos mostraron que metformina, metoprolol, midazolam, rosuvastatina y anticonceptivos orales, no tuvieron ningún efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de la sotagliflozina.

Efectos de sotagliflozina en otros productos medicinales

Existe un aumento del AUC_{0-inf} y la C_{máx} de la digoxina (26,9 % y 51,9 %, respectivamente) cuando se administran de manera conjunta con sotagliflozina 400 mg. Los pacientes que toman sotagliflozina de manera concomitante con digoxina deben ser monitorizados apropiadamente.

Los estudios de interacción en voluntarios sanos mostraron que la sotagliflozina no tuvo efectos clínicos relevantes sobre la farmacocinética de metformina, metoprolol, midazolam, rosuvastatina y los anticonceptivos orales.

Interferencia de la prueba de laboratorio/farmacológica

Interferencia con el ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda monitorizar el control glucémico con ensayo de 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son confiables en la evaluación del control glucémico en pacientes que toman medicamentos que inhiben los inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Vía de administración:

Oral





Dosificación y Grupo etario: Posología

La dosis recomendada de sotagliflozina es de 200 mg una vez al día antes de la primera comida del día. En los pacientes que toleran la sotagliflozina 200 mg, la dosis puede aumentarse a 400 mg una vez al día.

Antes de iniciar el tratamiento con sotagliflozina se deben evaluar los factores de riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) y asegurarse de que los niveles de cetonas sean normales. Si se encuentran niveles elevados de cetonas, no se debe iniciar el tratamiento con sotagliflozina hasta que los niveles sean normales.

Se recomienda la reducción de la volemia antes de iniciar sotagliflozina en pacientes con esta enfermedad.

La sotagliflozina solo debe administrarse como complemento de la insulina. Al iniciar el tratamiento con sotagliflozina, se recomienda disminuir la insulina en bolo de la primera comida en un 20 % para reducir el riesgo de hipoglucemia. Las dosis en bolo posteriores deben ajustarse de forma individual según los resultados de glucemia. No se recomienda disminuir la insulina basal al comenzar con sotagliflozina. Posteriormente, la insulina basal debe ajustarse en función de los resultados de glucemia.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

Se recomienda evaluar la función renal antes de comenzar con sotagliflozina y periódicamente de allí en adelante.

La eficacia y la seguridad de sotagliflozina no han sido establecidas en pacientes con TFG (tasa de filtración glomerular) menor de 45 ml/min/1,73 m².

No se recomienda el uso de sotagliflozina cuando la TFG es menor de 45 ml/min/1,73 m².

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con una TFG mayor o igual de 45 ml/min/1,73 m².

Se debe interrumpir el uso de la sotagliflozina si la TFG es menor de 45 ml/min/1,73 m² de manera constante.



Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La seguridad y la eficacia no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis en función de la edad.

En pacientes de 65 años o más, debe tenerse en cuenta un aumento del riesgo por disminución de la volemia. En pacientes de 75 años de edad o más, la experiencia terapéutica con sotagliflozina es limitada.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de sotagliflozina en niños y adolescentes aún no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Método de administración

Zynquista debe tomarse por vía oral una vez al día antes de la primera comida del día.

Si se omite una dosis, se la debe tomar tan pronto como el paciente recuerde la dosis omitida. No se debe tomar una doble dosis el mismo día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181176952
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181176952

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no permite establecer un balance beneficio riesgo favorable, pues si bien se alcanza la meta de disminuir la hemoglobina glicosilada (HbA1c) se aumentan los eventos adversos agudos para estos pacientes, en particular la acidosis diabética



(variable de relevancia clínica). Teniendo en cuenta lo anterior, el interesado debe:

- Allegar evidencia clínica del efecto sobre las complicaciones crónicas con el fin de poder hacer un análisis beneficio riesgo adecuado, dado que en los estudios de 24 semanas hay un incremento de las complicaciones agudas sin que sea evidente una disminución de las complicaciones crónicas.
- Explicar por qué el 20% de los pacientes del grupo denominado ES1 (estudio 309 y 310) no cumplió con el criterio de inclusión de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 7.
- Allegar un análisis estratificado de la diferencia de la administración de insulina entre los pacientes que recibieron sotagliflozina y placebo.
- Allegar análisis de datos de calidad de vida

Así mismo, el interesado debe incluir información de seguridad que se ha evidenciado para otras moléculas de la misma clase, o justificar la no inclusión de la misma tal como:

- Riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores
- Infecciones del tracto urinario y genital:
- Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Lo anterior con base en alertas recientes que consideran un posible efecto de clase.

En cuanto al plan de gestión de riesgos, la Sala considera que:

- Se debe establecer un plan de farmacovigilancia activa para los riesgos identificados, potenciales e información faltante, es decir, para cetoacidosis diabética, infecciones micóticas genitales, hipoglicemia severa, amputación de miembros inferiores, neoplasias malignas, uso off label, uso en mujeres embarazadas y lactantes, uso en pacientes con falla renal y falla hepática severa.





- Incluir en la información de seguridad del producto el riesgo de amputación de miembros inferiores.
- Allegar los resultados de seguridad de los estudios propuestos.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. KENACORT® A 10 mg/mL INTRAARTICULAR INTRADERMICO

Expediente : 38991
 Radicado : 20181169494
 Fecha : 23/08/2018
 Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 10mg de Triamcinolona Acetónido

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Corticosteroide.

Contraindicaciones: Úlcera péptica, infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de la misma. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterapéuticas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en la lactancia a menos que su médico lo indique. El empleo de glucocorticoides en pacientes con miastenia gravis puede precipitar una crisis miasténica. No exceda la dosis prescrita. Agítese antes de usar y no se administre si no se homogeniza. Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros y menores de 6 años.

Advertencias y precauciones: Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio .todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.





Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (vzig, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (ivig, por sus siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el strongyloides y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.





Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos x.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica.





Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlceras.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias

Nuevas indicaciones: Indicaciones terapéuticas

Intra-articular

El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico está indicado para administración intra-articular o intrabursal y para inyección dentro de la cubierta protectora de los tendones, como terapia adjunta en la administración a corto plazo en las siguientes condiciones: sinovitis de la osteoartritis, artritis reumatoide, bursitis aguda y subaguda, artritis gotosa aguda, epicondilitis, tenosinovitis no específica aguda y osteoartritis post-traumática.



Intradérmica

La administración intralesión del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico está indicada para el tratamiento de queloides, lupus eritematoso discoide, necrobiosis lipídica diabética, alopecia areata y lesiones localizadas hipertróficas, infiltradas o inflamatorias de: liquen plano, placas de psoriasis, granuloma anular y liquen simple crónico (neurodermatitis). El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico también puede ser útil en tumores quísticos de una aponeurosis o de tendones (ganglios).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones específicas de la clase de droga

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por Strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el Strongyloides y diseminación con una migración





extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepressivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.





La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.

Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.





En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlcera.

Advertencias y precauciones específicas del producto

Debido a que el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una suspensión, no se debe administrar por vía intravenosa.

No se debe usar este producto para administración epidural ni intratecal. Reportes de eventos médicos serios han estado asociados con las vías de administración epidural e intratecal.

Casos de reacciones anafilácticas graves y shock anafiláctico, incluso muerte, han sido reportados en individuos que recibieron inyección de triamcinolona acetónido, independientemente de la vía de administración.

El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una preparación de acción prolongada y no es adecuado para uso en situaciones agudas.

El uso de la triamcinolona acetónido en pacientes con tuberculosis activa debe estar restringido a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada, en los cuales se usan corticosteroides para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

Debe usarse quimioprofilaxis en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina en quienes están tomando corticosteroides.

No se han hecho estudios adecuados para demostrar la seguridad de uso del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico con inyecciones intratubinal, subconjuntival, subtendinal, retrobulbar ni intraocular (intravítreo). Con la administración intravítreo se ha reportado endoftalmitis, inflamación del ojo, aumentada presión intraocular y alteraciones visuales que incluyen pérdida de la visión. Se han reportado varios casos de ceguera después de inyecciones de corticosteroides en suspensión dentro de los cornetes nasales y con la inyección intralesión alrededor del área de la cabeza. No se recomienda la administración del producto triamcinolona acetónido, suspensión inyectable Kenacort® A Intraarticular Intradérmico por alguna de estas rutas. El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior o glaucoma, con posible deterioro del nervio





óptico. El uso prolongado puede aumentar también la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Este producto contiene alcohol bencílico como preservativo. El alcohol bencílico ha estado asociado con eventos adversos serios y muerte, particularmente en pacientes pediátricos. El “síndrome de dificultad para respirar” ha estado asociado con el alcohol bencílico. Aunque dosis terapéuticas normales de este producto liberan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente inferiores que las reportadas en asociación con el “síndrome de dificultad para respirar”, la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad se desconoce. Los infantes prematuros o los infantes con bajo peso al nacer, así como los pacientes que reciben altas dosis pueden tener más probabilidad de desarrollar toxicidad.

Aunque la terapia con el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico puede mejorar los síntomas de inflamación, no se debe obviar la necesidad de tratar la causa.

Como con otros corticosteroides potentes, la triamcinolona acetónido se debe usar bajo cercana supervisión clínica. La triamcinolona acetónido puede causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y de agua y aumentada excreción de potasio y calcio requiriendo restricción de sal en la dieta y suplemento de potasio. Puede ocurrir edema en presencia de enfermedad renal, con una velocidad de filtración glomerular fija o reducida.

La supervisión continuada del paciente después de la terminación de la terapia con la triamcinolona acetónido es esencial, ya que puede haber una reaparición súbita de manifestaciones severas de la enfermedad para la cual el paciente fue tratado.

Embarazo y lactancia

Muchos corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio a dosis bajas. Ya que no se han hecho estudios de reproducción adecuados en humanos con los corticosteroides, el uso de estas drogas en el embarazo, en madres lactantes o en mujeres con potencial embarazo requiere que los posibles beneficios de la droga sean sopesados contra los potenciales riesgos para la madre, el embrión, el feto o el infante alimentado con leche materna. Otros corticosteroides sistémicos han aparecido en la leche humana, elevando levemente (1%) el riesgo de paladar hendido en los fetos humanos. Los infantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de supresión adrenal.





Uso pediátrico

Debido a que los corticosteroides pueden suprimir el crecimiento, debe observarse cuidadosamente el desarrollo de infantes y niños con terapia prolongada con corticosteroides. Debe tenerse precaución en el evento de exposición a la varicela, sarampión u otras enfermedades transmisibles. Los niños no deben ser vacunados ni inmunizados durante la terapia con corticosteroides. Los corticosteroides pueden afectar también la producción de esteroides endógenos.

La exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico se ha asociado con toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica), particularmente en neonatos y una incrementada incidencia de kernicterus (ictericia nuclear), particularmente en infantes pequeños pretérmino. Existen raros reportes de muertes, principalmente en infantes pretérmino, asociados con la exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico.

Uso geriátrico

Los efectos adversos más comunes de los corticosteroides sistémicos, tales como osteoporosis o hipertensión, pueden estar asociados con consecuencias más serias en la vejez. Se recomienda una supervisión clínica cercana.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos o usar maquinaria

No se han estudiado los efectos de la terapia con corticosteroides sobre la habilidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

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

- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nuevas indicaciones: Indicaciones terapéuticas

Intra-articular

El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico está indicado para administración intra-articular o intrabursal y para inyección dentro de la cubierta protectora de los tendones, como terapia adjunta en la administración a corto plazo en las siguientes condiciones: sinovitis de la osteoartritis, artritis





reumatoide, bursitis aguda y subaguda, artritis gotosa aguda, epicondilitis, tenosinovitis no específica aguda y osteoartritis post-traumática.

Intradérmica

La administración intralesión del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico está indicada para el tratamiento de queloides, lupus eritematoso discoide, necrobiosis lipídica diabética, alopecia areata y lesiones localizadas hipertróficas, infiltradas o inflamatorias de: liquen plano, placas de psoriasis, granuloma anular y liquen simple crónico (neurodermatitis). El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico también puede ser útil en tumores quísticos de una aponeurosis o de tendones (ganglios).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones específicas de la clase de droga

Dosis promedio o mayores de la hidrocortisona o de la cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de agua y sal e incrementada excreción de potasio. Estos efectos ocurren menos probablemente con los derivados sintéticos, excepto al ser usados en dosis más grandes; puede requerirse restricción de la sal en la dieta y suplemento de potasio.

Todos los corticosteroides aumentan la excreción del calcio, que puede asociarse con osteoporosis o con el agravamiento de una osteoporosis preexistente.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Al usar los corticosteroides puede haber resistencia reducida e incapacidad de localizar una infección. Además, los pacientes que reciben drogas inmunosupresoras, incluyendo los corticosteroides, son más susceptibles a infecciones que quienes no toman estas drogas.

Además, la varicela y rubéola pueden tener un curso más serio o aún fatal en pacientes tratados con corticosteroides. En tales niños o adultos que reciben corticosteroides, que no habían tenido estas enfermedades, debe tenerse cuidado particular para evitar su exposición. Si se han expuesto, puede estar indicada la terapia con inmunoglobulina de la varicela zoster (VZIG, por sus siglas en inglés) o con inmunoglobulina intravenosa combinada (IVIG, por sus





siglas en inglés), según la que sea apropiada. Si se desarrolla varicela o herpes zoster puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales. De forma similar, deben usarse los corticosteroides con mucha precaución en pacientes infectados por Strongyloides (lombrices intestinales) porque la inmunosupresión inducida por el corticosteroide puede llevar a hiperinfección con el Strongyloides y diseminación con una migración extendida de larvas, acompañada con frecuencia por enterocolitis severa y septicemia Gram-negativa, potencialmente fatal.

Los pacientes no deben ser vacunados ni inmunizados mientras están en terapia con corticosteroides, especialmente a altas dosis, debido a una carencia de la respuesta del anticuerpo, predisponiendo a complicaciones médicas, particularmente las neurológicas.

Han ocurrido raros casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben terapia con corticosteroide parenteral. Deben tomarse medidas apropiadas de precaución antes de la administración, especialmente en pacientes con una historia de alergia a cualquier droga.

Puede ocurrir insuficiencia adrenocortical inducida por la droga durante el tratamiento con corticosteroides y persistir por meses después de discontinuar la terapia. Por consiguiente, en cualquier situación de estrés tal como trauma, cirugía o enfermedad severa que ocurra durante este período, debe reinstituirse la terapia hormonal. Puesto que la secreción mineralocorticoide puede deteriorarse, debe administrarse simultáneamente sal y/o mineralocorticoide.

Existe un marcado efecto del corticosteroide en pacientes con hipotiroidismo y en pacientes con cirrosis.

Los corticosteroides se deben usar con precaución en pacientes con herpes ocular simple debido a posible perforación de la córnea.

Al usarse los corticosteroides pueden aparecer alteraciones psiquiátricas. Estas alteraciones incluyen insomnio, depresión (algunas veces severa), euforia, cambios de humor, síntomas psicóticos y cambios en la personalidad. También pueden agravarse la inestabilidad emocional preexistente o la psicosis con los corticosteroides. El uso de drogas antidepresivas no alivia y puede exacerbar las alteraciones mentales inducidas por el adrenocorticoide.

Los corticosteroides deben ser usados con precaución en las siguientes condiciones: colitis ulcerativa no específica (si existe una probabilidad de





perforación, absceso u otra infección piogénica); diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica latente o activa, insuficiencia renal, glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, tromboflebitis, tromboembolismo, osteoporosis, exantema, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, trastornos convulsivos, carcinoma metastásico, miastenia grave.

La inyección intra-articular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos así como efectos locales. La inyección inadvertida de la suspensión en los tejidos blandos que rodean la articulación puede llevar también a la ocurrencia de efectos sistémicos y es la causa más común de fracaso en lograr los resultados locales deseados.

Después de la terapia intra-articular con esteroide, los pacientes deben ser advertidos específicamente de evitar sobreuso de las articulaciones en las que se ha obtenido un beneficio sintomático. Por otra parte, puede ocurrir aumento del deterioro en la articulación.

En la inyección intra-articular debe evitarse sobredistensión de la cápsula de la articulación y deposición del esteroide a lo largo del trayecto de la aguja, ya que esto conlleva a una atrofia subcutánea.

Los corticosteroides no deben ser inyectados en articulaciones inestables. La inyección intra-articular repetida en algunos casos puede resultar en inestabilidad de la articulación. En casos seleccionados, particularmente al administrar inyecciones repetidas, se sugiere hacer seguimiento con rayos X.

Raramente ha ocurrido un aumento del malestar en la articulación. Un aumento marcado en el dolor, acompañado por hinchazón local, restricción posterior del movimiento de la articulación, fiebre y malestar, son sugestivos de una artritis séptica. Si aparecen estas complicaciones y se confirma el diagnóstico de artritis séptica, debe suspenderse la administración de la triamcinolona acetónido y debe instituirse inmediatamente la terapia antimicrobiana y continuarse por 7 a 10 días después de que haya desaparecido toda evidencia de infección. Es necesario un examen apropiado de cualquier fluido presente en la articulación, para excluir un proceso séptico. Por lo tanto, debe evitarse la inyección de un esteroide dentro de una articulación infectada previamente. La inyección repetida en tendones inflamados ha sido seguida por la ruptura del tendón. Por consiguiente, esto debe evitarse también.





Durante la terapia prolongada, es esencial una ingesta adecuada de proteína para contrarrestar la tendencia a una pérdida de peso gradual asociada algunas veces con un balance negativo de nitrógeno, atrofia y debilidad de los músculos esqueléticos.

También pueden ocurrir irregularidades menstruales en el tratamiento con corticosteroides. Se ha observado sangrado vaginal en las mujeres postmenopáusicas. Cualquier sangrado inesperado o un cambio significativo en la hemorragia por privación deben generar una mayor investigación.

En la úlcera péptica, la recurrencia puede ser asintomática hasta que ocurra perforación o hemorragia. La terapia a largo plazo con adrenocorticoide puede producir hiperacidez o úlcera péptica, por lo tanto se recomienda una terapia antiúlceras.

Advertencias y precauciones específicas del producto

Debido a que el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una suspensión, no se debe administrar por vía intravenosa.

No se debe usar este producto para administración epidural ni intratecal. Reportes de eventos médicos serios han estado asociados con las vías de administración epidural e intratecal.

Casos de reacciones anafilácticas graves y shock anafiláctico, incluso muerte, han sido reportados en individuos que recibieron inyección de triamcinolona acetónido, independientemente de la vía de administración.

El producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico es una preparación de acción prolongada y no es adecuado para uso en situaciones agudas.

El uso de la triamcinolona acetónido en pacientes con tuberculosis activa debe estar restringido a aquellos casos de tuberculosis fulminante o diseminada, en los cuales se usan corticosteroides para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

Debe usarse quimioprofilaxis en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina en quienes están tomando corticosteroides.

No se han hecho estudios adecuados para demostrar la seguridad de uso del producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico con inyecciones intratubinal,





subconjuntival, subtendinal, retrobulbar ni intraocular (intravítreo). Con la administración intravítreo se ha reportado endoftalmitis, inflamación del ojo, aumentada presión intraocular y alteraciones visuales que incluyen pérdida de la visión. Se han reportado varios casos de ceguera después de inyecciones de corticosteroides en suspensión dentro de los cornetes nasales y con la inyección intralesión alrededor del área de la cabeza. No se recomienda la administración del producto triamcinolona acetónido, suspensión inyectable Kenacort® A Intraarticular Intradérmico por alguna de estas rutas. El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata subcapsular posterior o glaucoma, con posible deterioro del nervio óptico. El uso prolongado puede aumentar también la probabilidad de infecciones oculares secundarias.

Este producto contiene alcohol bencílico como preservativo. El alcohol bencílico ha estado asociado con eventos adversos serios y muerte, particularmente en pacientes pediátricos. El “síndrome de dificultad para respirar” ha estado asociado con el alcohol bencílico. Aunque dosis terapéuticas normales de este producto liberan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente inferiores que las reportadas en asociación con el “síndrome de dificultad para respirar”, la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual puede ocurrir toxicidad se desconoce. Los infantes prematuros o los infantes con bajo peso al nacer, así como los pacientes que reciben altas dosis pueden tener más probabilidad de desarrollar toxicidad.

Aunque la terapia con el producto Kenacort® A Intraarticular Intradérmico puede mejorar los síntomas de inflamación, no se debe obviar la necesidad de tratar la causa.

Como con otros corticosteroides potentes, la triamcinolona acetónido se debe usar bajo cercana supervisión clínica. La triamcinolona acetónido puede causar elevación de la presión sanguínea, retención de sal y de agua y aumentada excreción de potasio y calcio requiriendo restricción de sal en la dieta y suplemento de potasio. Puede ocurrir edema en presencia de enfermedad renal, con una velocidad de filtración glomerular fija o reducida.

La supervisión continuada del paciente después de la terminación de la terapia con la triamcinolona acetónido es esencial, ya que puede haber una reaparición súbita de manifestaciones severas de la enfermedad para la cual el paciente fue tratado.

Embarazo y lactancia





Muchos corticosteroides han mostrado ser teratogénicos en animales de laboratorio a dosis bajas. Ya que no se han hecho estudios de reproducción adecuados en humanos con los corticosteroides, el uso de estas drogas en el embarazo, en madres lactantes o en mujeres con potencial embarazo requiere que los posibles beneficios de la droga sean sopesados contra los potenciales riesgos para la madre, el embrión, el feto o el infante alimentado con leche materna. Otros corticosteroides sistémicos han aparecido en la leche humana, elevando levemente (1%) el riesgo de paladar hendido en los fetos humanos. Los infantes nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente por signos de supresión adrenal.

Uso pediátrico

Debido a que los corticosteroides pueden suprimir el crecimiento, debe observarse cuidadosamente el desarrollo de infantes y niños con terapia prolongada con corticosteroides. Debe tenerse precaución en el evento de exposición a la varicela, sarampión u otras enfermedades transmisibles. Los niños no deben ser vacunados ni inmunizados durante la terapia con corticosteroides. Los corticosteroides pueden afectar también la producción de esteroides endógenos.

La exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico se ha asociado con toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica), particularmente en neonatos y una incrementada incidencia de kernicterus (ictericia nuclear), particularmente en infantes pequeños pretérmino. Existen raros reportes de muertes, principalmente en infantes pretérmino, asociados con la exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico.

Uso geriátrico

Los efectos adversos más comunes de los corticosteroides sistémicos, tales como osteoporosis o hipertensión, pueden estar asociados con consecuencias más serias en la vejez. Se recomienda una supervisión clínica cercana.

Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos o usar maquinaria

No se han estudiado los efectos de la terapia con corticosteroides sobre la habilidad de conducir vehículos u operar maquinaria.





3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS (REGISTRO SANITARIO NUEVO)

3.2.2.1. FIBRYGA

Expediente : 20150730
Radicado : 20181181465
Fecha : 06/09/2018
Interesado : Biospifar S.A
Fabricante : Octapharma - OPG

Composición: Cada vial contiene 1g de Fibrinógeno Humano

Forma farmacéutica: Polvo para solución de Inyección Intravenosa

Indicaciones:

- Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión.
- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida
- Tratamiento de la hemorragia y profilaxis peroperatoria en pacientes con hipo o afibrinogenemia. Congénita con tendencia a la hemorragia

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Tromboembolismo

Existe el riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, especialmente con dosis altas o dosis repetidas. Los pacientes a los que se les administra fibrinógeno humano deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de trombosis.





En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes postoperatorios o perioperatorios, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con el fibrinógeno plasmático humano debe ponderarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha y cuidadosa.

Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/infusión debe detenerse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, el tratamiento médico estándar para shock debe ser implementado.

Nivel de Sodio

FIBRYGA contiene hasta 132 mg (5,8 mmol) de sodio por botella. Esto se correlaciona con 9,2 mg (0,4 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica una dosis inicial de 70 mg /kg de peso corporal. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Seguridad contra Virus

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis.

Incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos derivados del plasma humano.





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

Inmunogenicidad

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con concentrado de fibrinógeno.

Reacciones adversas:

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con este producto.

En estudios clínicos, se han descrito las siguientes reacciones adversas: pirexia leve, notificada de un paciente, y erupción de fármacos, en forma de reacción cutánea leve de picazón y enrojecimiento después de la administración del producto, también se informó de un paciente.

Interacciones:

No se conocen interacciones de los productos de fibrinógeno humano con otros medicamentos.

Vía de administración:

Método de administración

Infusión intravenosa o inyección.

FIBRYGA debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosificación individual y la cantidad y frecuencia de administración deben determinarse en base al paciente individual mediante la medición regular del nivel de fibrinógeno en el plasma y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otras terapias de reemplazo utilizadas.





El nivel normal de fibrinógeno plasmático está en el intervalo de 1,5-4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático por debajo del cual pueden ocurrir hemorragias es de aproximadamente 0.5– 1.0 g/l.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida de hemorragia.

Para prevenir el sangrado excesivo durante los procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l y mantener el fibrinógeno a este nivel hasta que se asegure la hemostasia y por encima de 0,5 g/l hasta que se complete la cicatrización de la herida.

En el caso de un procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio de hemorragia, la dosis debe calcularse como sigue:

Dosis (mg/kg de peso corporal) = [Nivel objetivo (g/L) – nivel medido (g/L)] / 0.018 (g/L por mg/kg de peso corporal)

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse en función del estado clínico del paciente y de los resultados de laboratorio.

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no se requiere habitualmente tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con las metas terapéuticas del médico para un paciente dado.

Posología en poblaciones específicas

Pacientes Pediátricos

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8. y 5.1. pero no se puede recomendar una posología en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Fibryga no incluyeron pacientes de 65 años o más para proporcionar evidencia concluyente de si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

2. Tratamiento del sangrado

Sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita



El sangrado debe tratarse para lograr un nivel plasmático de fibrinógeno objetivo recomendado de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta que se asegure la hemostasia.

Condición de venta:
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181181465
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181181465

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que se debe incluir en la información del producto línea de reporte de eventos adversos a la compañía y se solicita informar al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante el desarrollo del estudio propuesto post-comercialización y que afecten el perfil riesgo/beneficio del producto.

Así mismo, la Sala considera que las indicaciones solicitadas deben ajustarse a las condiciones de los pacientes incluidos en los estudios clínicos presentados es decir: “Indicada para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.”

3.2.2.2. MAGNION 100U

Expediente : 20151149
Radicado : 20181187735





Fecha : 14/09/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Toxina de Clostridium botulinum tipo A

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:
Oftalmología: blefaroespasmó esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.

Neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.

Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. • Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica. bruxismo temporo - maxilar.

Proctología: fisura anal.

Gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Otros: tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desordenes respiratorios severos. Embarazo y lactancia.





- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección.

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas.

Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasmos y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal. Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.





La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.





Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento

Reacciones adversas:

- Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana





después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- Estrabismo: Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.
- Blefaroespasmos: Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.
- Líneas glabellares: En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento. Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones:

No aplica

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente. Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.
- Población pediátrica: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación:(No hay datos disponibles).
- Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años
- Distonía cervical 12 años
- Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años





- Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años
- Migraña crónica 18 años
- Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años
- Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)

En general no se han establecido los niveles de dosis óptimos válidos ni el número de puntos de inyección por músculo en todas las indicaciones. En estos casos, el médico preparará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante titulación.

Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral infantil

Aguja recomendada: Aguja estéril de 23-26 gauge / 0,60-0,45 mm

Guía de administración: Se administra la dosis dividida en dos inyecciones, una en la cabeza medial y otra en la lateral del músculo gastrocnemio (gemelos de la pantorrilla) afectado.

Dosis recomendada:

Hemiplejía: la dosis inicial recomendada es de 4 Unidades/kg de peso corporal en el miembro afectado.

Diplejía: la dosis inicial recomendada es de 6 Unidades/kg de peso corporal dividida entre los miembros afectados.

Dosis total máxima: 200 Unidades

Espasticidad de miembro superior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.





Dosis recomendada: La dosis exacta y el número de puntos de inyección se ajustarán en cada caso de forma individual, según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad, de la presencia de debilidad muscular local y de la respuesta del paciente al tratamiento previo.

Dosis total máxima: En ensayos clínicos controlados y en abiertos no controlados, se administraron en cada sesión de tratamiento, dosis de entre 200 y 240 Unidades distribuidas entre los músculos seleccionados. No se debe reinyectar antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la última inyección.

Espasticidad de miembro inferior secundaria a un ictus

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 25, 27 ó 30. La longitud de la aguja se determinará en función de la profundidad y localización del músculo.

Guía de administración: Puede ser útil localizar la musculatura afectada mediante electromiografía o técnicas de neuroestimulación. La inyección del producto en múltiples puntos permitirá un contacto más uniforme entre MAGNION y las áreas musculares inervadas, lo cual es especialmente útil en los músculos de mayor tamaño.

Dosis recomendada: La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de miembro inferior en adultos que afecta al tobillo es de 300 Unidades divididas entre 3 músculos.

Blefarospasmo/ Espasmo hemifacial

Aguja recomendada: Aguja estéril, de calibre 27-30/ 0,40-0,30 mm

Guía de administración: No se requiere guía electromiográfica.

Dosis recomendada: La dosis inicial recomendada es de 1,25-2,5 Unidades inyectada en – los músculos orbiculares del ojo medial y lateral del párpado superior y en el músculo orbicular del ojo lateral del párpado inferior. Si los espasmos interfieren con la visión también se pueden administrar inyecciones adicionales en la región de las cejas, en el músculo orbicular lateral y en la región facial superior.

Dosis total máxima: La dosis inicial no debe exceder las 25 Unidades por ojo. En el tratamiento del blefarospasmo la dosis total nunca debe exceder las 100 Unidades cada 12 semanas





Distonía cervical

Aguja recomendada: Aguja del tamaño apropiado (generalmente de calibre 25-30 / 0,50 – 0,30 mm).

Guía de administración: En ensayos clínicos, el tratamiento de la distonía cervical, generalmente implica la inyección de MAGNION en el músculo(s) esternocleidomastoideo, en el elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza, semiespinal, largo del cuello y/o trapecio. Esta lista no es exhaustiva ya que cualquiera de los músculos responsables de controlar la posición de la cabeza puede estar implicado y por tanto requerir tratamiento. Para seleccionar la dosis adecuada, se debe tener en cuenta la masa muscular y el grado de hipertrofia o atrofia muscular. Los patrones de activación muscular pueden cambiar de forma espontánea en la distonía cervical sin que exista un cambio en la manifestación clínica de la distonía. En caso de existir alguna dificultad para aislar músculos individuales, las inyecciones se deben realizar con ayuda electromiográfica.

Dosis recomendada: No se deben inyectar más de 200 Unidades totales en la primera sesión de terapia, ajustando la dosis en las sesiones siguientes en función de la respuesta inicial. Al igual que con cualquier tratamiento farmacológico, se debe iniciar el mismo con la dosis eficaz más baja en pacientes que no lo hayan recibido previamente. No se deben inyectar más de 50 Unidades en un solo punto. Tampoco se deben administrar más de 100 Unidades en el músculo esternocleidomastoideo. Para reducir al mínimo la incidencia de disfagia, no se debería inyectar el esternocleidomastoideo bilateralmente.

Dosis total máxima: No se debe exceder una dosis total de 300 Unidades en ninguna sesión. El número óptimo de puntos de inyección depende del tamaño del músculo. No se recomienda repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 10 semanas.

Cefalea Tensional

Aguja recomendada: Aguja de calibre 30 gauge y 1,25 cm de largo

Guía de administración: La cefalea tensional debe diagnosticarse y MAGNION debe administrarse exclusivamente bajo la supervisión de los médicos expertos en el tratamiento de la cefalea tensional. Las inyecciones deben dividirse en siete zonas musculares específicas de la cabeza y el cuello, tal como se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesaria una aguja de 2,5 cm en la región del cuello para los pacientes con músculos del cuello sumamente gruesos. Con la excepción del músculo



prócer, que debe inyectarse en un punto (línea media), se debe inyectar todos los músculos en ambos lados, administrándose la mitad del número de inyecciones en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello, y la otra mitad, en el derecho. Si existe una o varias localizaciones predominantes del dolor, pueden administrarse más inyecciones en uno o ambos lados, hasta en tres grupos específicos de músculos (occipital, temporal y trapecio).

Dosis recomendada: De 155 a 195 Unidades, administradas por vía intramuscular (IM), en inyecciones de 0,1 ml (5 Unidades), en 31 y hasta 39 puntos.

Vejiga hiperactiva

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido (con o sin sedación) según la práctica del centro. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento.

Se inyecta MAGNION reconstituido (100 Unidades/10 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el triángulo y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina con el fin de alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 20 inyecciones, de 0,5 ml cada una (volumen total de 10 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver el diagrama). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga no debe vaciarse para que los pacientes puedan probar su capacidad de vaciado antes de abandonar la clínica. Debe mantenerse al paciente en 12 observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones y hasta que se haya producido un vaciado espontáneo.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 100 Unidades de MAGNION en inyecciones de 0,5 ml (5 Unidades) administradas en 20 puntos del detrusor.





Incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del detrusor

Aguja recomendada: Se puede utilizar un cistoscopio rígido o flexible. La aguja de la inyección debe rellenarse con aproximadamente 1 ml de MAGNION reconstituido antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar el aire.

Guía de administración: Antes de la inyección, puede utilizarse una instilación intravesical de anestésico diluido (con o sin sedación) o bien anestesia general. Si se realiza una instilación con anestésico local, la vejiga debe vaciarse y enjuagarse con solución salina estéril antes de continuar con los siguientes pasos del procedimiento de inyección.

Se inyecta MAGNION reconstituido (200 Unidades/30 ml) en el músculo detrusor con ayuda de un cistoscopio rígido o flexible, evitando el trígono y la base. La vejiga debe instilarse con suficiente solución salina para alcanzar una visualización adecuada para las inyecciones, pero debe evitarse la sobre distensión.

Debe introducirse la aguja aproximadamente 2 mm en el detrusor y las 30 inyecciones, de 1 ml cada una (volumen total de 30 ml), deben administrarse con una distancia de en torno a 1 cm (ver la figura más arriba). En la inyección final, debe inyectarse aproximadamente 1 ml 13 de solución salina estéril, de modo que se administre la dosis completa. Tras administrar las inyecciones, debe vaciarse la solución salina empleada para la visualización de la pared de la vejiga. Debe mantenerse al paciente en observación durante al menos 30 minutos después de las inyecciones.

Dosis recomendada: La dosis recomendada es de 200 Unidades de MAGNION en inyecciones de 1 ml (aproximadamente 6,7 Unidades) administradas en 30 puntos del detrusor.

Hiperhidrosis focal de la axila y palmar

Aguja recomendada: Aguja estéril de calibre 30 gauge.

Guía de administración: El área hiperhidrótica se puede definir empleando técnicas estándar de tinción como por ejemplo el test de almidón-yodo de Minor.





Dosis recomendada: Se inyectan 50 Unidades de Magnion por vía intradérmica, repartidos equitativamente en distintos puntos del área hiperhidrótica de cada axila separados 1-2 cm entre sí.

Dosis total máxima: No se pueden recomendar dosis distintas a las 50 Unidades por axila. No se debe repetir el tratamiento en intervalos inferiores a 16 semanas.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso Institucional

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

CONCEPTO. Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe responder a los requerimientos de calidad.

En cuanto al plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, el interesado debe aclarar la solicitud puesto que existe un producto con igual concentración con expediente 20046297.

3.2.3 RENOVAIONES

3.2.3.1. HAVRIX 720 JUNIOR

Expediente : 19989753
 Radicado : 20181113090
 Fecha : 07/06/2018
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Una dosis (0,5 ml) de Havrix 720 Junior contiene 720 unidades ELISA del Virus de la hepatitis A (inactivado)





Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.

Contraindicaciones: No se debe administrar Havrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH. La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

Las frecuencias por dosis se comunican como:

Muy frecuentes: ≥10 %





Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$
 Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
 Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
 Muy raras: $< 0,01\%$

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, paraestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, anquilosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre ($\geq 37,5\text{ }^{\circ}\text{C}$), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos
Datos de poscomercialización		
Trastornos	Anafilaxis, reacciones alérgicas	





inmunológicos	incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones
Trastornos vasculares	Vasculitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia

Interacciones: Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

Havrix puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de Havrix™ 1440 Adult (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de Havrix™ 720 Junior (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.





Vacunación de refuerzo

Tras la vacunación primaria con Havrix™ 1440 Adult o Havrix™ 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera dosis

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica por Decreto 1782
- Inserto versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)
- Información para prescribir versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)

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:

Composición: Una dosis (0,5 ml) de Havrix 720 Junior contiene 720 unidades ELISA del Virus de la hepatitis A (inactivado)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.

Contraindicaciones: No se debe administrar Havrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix.





Precauciones y advertencias:

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación. Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH. La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

Las frecuencias por dosis se comunican como:

- Muy frecuentes: ≥10 %
- Frecuentes: ≥1 % y <10 %
- Poco frecuentes: ≥0,1 % y <1 %
- Raras: ≥0,01 % y <0,1 %
- Muy raras: <0,01 %

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e	Poco	Infecciones de las vías





infestaciones	frecuente	respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos siquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, paraestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, anquilosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre ($\geq 37,5$ °C), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos
Datos de poscomercialización		
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme	





Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
---	-----------

Interacciones: Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

Havrix puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de Havrix™ 1440 Adult (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de Havrix™ 720 Junior (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

Vacunación de refuerzo

Tras la vacunación primaria con Havrix™ 1440 Adult o Havrix™ 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera dosis





Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015) y la información para prescribir versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)

Adicionalmente, dada la información de la agencia suiza de medicamentos relacionada con la calidad del dispositivo de administración que puede generar subdosificación del producto, y que no fue informado por el titular. El interesado deberá presentar junto con la solicitud del Registro Sanitario el PGR, teniendo en cuenta la información de seguridad acerca de fallas de calidad en el dispositivo de aplicación que redundan en fallos terapéuticos. Se solicita PSUR de la vacuna, con análisis y medidas a tomar frente al reporte internacional de Síndrome de fatiga crónica.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo y allegarlos en la solicitud de renovación de registro sanitario

3.2.3.2. VAMMRIX

Expediente : 19990911
Radicado : 20181162606
Fecha : 14/08/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición:

Cada dosis de 05.mL contiene:

- 10 CCID50 virus de sarampión vivo atenuado (cepa schwarz) no menos de 10
3.0. ccid50 3
10 CCID50 virus de paperavivo atenuado (cepa rit 4385) derivada de jeryl lynn no
menos de 10 4.4 ccid50 3
10 CCID50 virus de rubeola vivo atenuado (cepa wistar ra 27/3) no menos de 10
3.0. ccid50 3





10 UFP virus de varicela atenuado (cepa oka) no menos de 10 3.0. ccid50 3

Forma farmacéutica:

Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones:

Vammrixtm está indicada para la vacunación activa de pacientes, a partir de la edad de 9 meses, hasta los 12 años inclusive, contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela.

Contraindicaciones:

Vammrixtm está contraindicada en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Vammrixtm está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y/o la varicela.

Vammrixtm está contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Vammrixtm está contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, en caso de producirse algún episodio anafiláctico, muy infrecuente, después de la administración de la vacuna, deberá disponerse inmediatamente de un tratamiento médico y supervisión adecuados.

Al igual que con otras vacunas, la administración de Vammrixtm deberá posponerse en los pacientes que padecen una afección febril grave y aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debe causar la postergación de la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.





Antes de inyectar la vacuna, debe dejarse que el alcohol y otros desinfectantes se evaporen de la piel, puesto que pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión o la varicela si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición a la enfermedad natural.

Es posible que los lactantes en el primer año de vida no respondan de manera adecuada al componente antisarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de los anticuerpos antisarampión maternos. Deberán administrarse dosis adicionales de vacuna con componente antisarampión, de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

Existe un mayor riesgo de fiebre y convulsiones febriles entre 5 y 12 días después de la primera dosis de Vammrixtm en comparación con la administración de 2 inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola. No hay indicios de un aumento del riesgo después de la segunda dosis.

Las tasas de fiebre son habitualmente altas después de la primera dosis de vacunas contra el sarampión.

Debe considerarse con precaución la vacunación de los sujetos con antecedentes de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones. Debe considerarse un esquema de inmunización alternativo para estos sujetos, con inyecciones separadas de la vacuna MMR y la vacuna antivariola para la primera dosis. En todos los casos, se debe monitorear a las personas vacunadas para detectar fiebre durante el período de riesgo.

Los componentes antisarampión y antiparotiditis de la vacuna se producen en cultivo de células de embrión de pollo y, por lo tanto, pueden contener trazas de proteína de huevo. Las personas con antecedentes de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) después de la ingestión de huevo, pueden tener un riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha comprobado que estos tipos de reacciones son muy infrecuentes. Las personas que han sufrido anafilaxis después de la ingestión de huevo deberán ser vacunados con suma precaución, teniendo disponible un tratamiento adecuado de la anafilaxis a mano, en caso de producirse una reacción de este tipo.





No se ha documentado nunca la transmisión de los virus del sarampión, la parotiditis y la rubéola desde los sujetos vacunados a los contactos sensibles, aunque se sabe que se produce la excreción faríngea del virus de la rubéola aproximadamente de 7 a 28 días después de la vacunación, con una excreción máxima alrededor del 11º día.

Se demostró que la transmisión del virus Oka de la vacuna ocurre en pocos casos en contactos seronegativos de las vacunas con erupción. No se puede excluir la transmisión del virus Oka de una vacuna que no desarrolla erupción a contactos seronegativos.

Vammrixtm no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Como con otras vacunas contra la varicela, se ha demostrado que ocurren casos de varicela en personas que habían recibido previamente Vammrixtm. Estos casos nuevos son generalmente leves, con menos lesiones y menos fiebre en comparación con los casos de individuos no vacunados. Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidítica y anti rubéola. En tales casos, el riesgo-beneficio de la inmunización con Vammrixtm deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de Vammrixtm en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos.

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicaciones para esta pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis, rubéola o varicela a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis, rubéola o varicela.

Existen muy pocos informes sobre la diseminación de la varicela con compromiso de los órganos internos después de la vacunación con la vacuna contra la varicela con cepa Oka, principalmente, en sujetos inmunodeprimidos.





Reacciones adversas:

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos provenientes de más de 6.700 dosis administradas subcutáneamente a niños de entre 9 y 27 meses de edad. Las reacciones se registraron hasta 42 días después de la vacunación.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) / Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) / Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) / Infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) / Muy infrecuentes ($< 1/10.000$)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco común	Infección del tracto respiratorio superior
	Infrecuente	Otitis media
Trastornos en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	Linfadenopatía
Trastornos en el metabolismo u la nutrición	Poco común:	Anorexia
Trastornos psiquiátricas	Común	Irritabilidad
	Poco común	Llanto, nerviosismo, insomnio
Trastornos en el sistema nervioso	Infrecuente	Fiebre, convulsiones
Trastornos respiratorias, torácicas y mediastínicas	Poco común	Rinitis
	Infrecuente	Tos, bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Poco común	Crecimiento de la glándula parótida, diarrea, vómitos
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	Común	Erupción
Trastornos generales y condiciones y en el sitio de la administración	Muy común	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39.5^{\circ}\text{C}$; axial/oral: $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ - $\leq 39^{\circ}\text{C}$)*
	Común	Inflamación en el sitio de inyección, fiebre (temperatura rectal $> 39.5^{\circ}\text{C}$; axilar/oral $> 39^{\circ}\text{C}$)*
	Poco común	Letargo, malestar, fatiga

* Después de la administración de la primera dosis de la vacuna combinada frente al sarampión-parotiditis-rubéola-varicela, se observó una incidencia más alta de fiebre (de aproximadamente 1.5 veces) al compararse con la administración concomitante de vacunas de sarampión-parotiditis-rubéola y varicela en lugares diferentes de inyección.





Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra el sarampión, la parotiditis, la rubéola y la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	Meningitis, herpes zoster, síndrome similar al sarampión, síndrome pseudoparotídico (incluidos orquitis, epididimitis y parotitis)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infrecuente	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunitario	Infrecuente	Reacciones alérgicas (incluidas las reacciones anafilácticas y anafilactoides)
Trastornos del sistema nervioso	Infrecuente	Encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a los de cerebelitis, (incluidos alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Trastornos vasculares	Infrecuente	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Infrecuente	Eritema multiforme, erupción similar a la varicela
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Infrecuente	Artralgia, artritis

Interacciones:

Los estudios clínicos han demostrado que Vammrixtm puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o combinadas: las vacunas hexavalentes (DTPa-VHB-IPV/Hib), antidiéptica-antitetánica-antitosferínica acelular (DTPa), vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib), vacuna antipolio inactivada (IPV), vacuna antihepatitis B (VHB), vacuna antihepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY) y la vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Si Vammrixtm se va a administrar en el mismo momento que otra vacuna inyectable, las vacunas deben siempre administrarse en lugares de inyección diferentes.





Si es preciso realizar la prueba de la tuberculina, deberá hacerse antes de la vacunación o simultáneamente a la misma, puesto que se ha descrito que las vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola combinadas pueden causar una depresión transitoria de la sensibilidad cutánea a la prueba de la tuberculina. Dado que esta anergia puede durar hasta seis semanas como máximo, no deberá realizarse la prueba de la tuberculina dentro de este período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

En los pacientes que han recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión de sangre, deberá retrasarse la vacunación durante tres meses como mínimo, debido a la probabilidad de fracaso de la vacunación a causa de la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva.

Deberán evitarse los salicilatos durante seis semanas después de cada vacunación, ya que se ha descrito el Síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección natural por varicela.

Vía de administración:

La vacuna se debe inyectar de manera subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

La vacuna se debe administrar en forma subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación).

Dosificación y Grupo etario:

Sujetos entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de VAMMRIX para asegurar que obtengan una protección óptima contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

Es preferible respetar un intervalo mínimo de seis semanas entre las dosis. En ningún caso este intervalo deberá ser inferior a cuatro semanas.

Alternativamente, y de conformidad con las recomendaciones oficiales correspondientes*:

-Puede administrarse una sola dosis de VAMMRIX a niños que ya han recibido una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa-antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariola

-Puede administrarse una sola dosis de Vammrix seguida por una sola dosis de otra vacuna antisarampionosa





- Antiparotidítica-antirrubéolica (MMR) y/o una sola dosis de otra vacuna antivariela

* Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de sarampión, parotiditis y rubéola y de vacunas que contenga varicela.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS013/IPI011 (14/09/2016)
- Información para prescribir versión GDS013/IPI011 (14/09/2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir "Rash" en las precauciones y advertencias.

3.2.3.3. SERALBUMIN 20%

Expediente : 20036306

Radicado : 20181180751

Fecha : 05/09/2018

Interesado : Dentons Cárdenas & Cárdenas Abogados Propiedad Intelectual S.A.S

Composición: Cada mL de Solución estéril contiene Albumina Humana (Plasma de proteína Humana) 0.20 g.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable intravenosa





Indicaciones: Tratamiento de emergencia del choque hipovolémico

Seralbumin-20 es hiperoncótico y al infundirlo intravenosamente dilatará el volumen del plasma en una cantidad adicional, de tres a cuatro veces mayor que el volumen realmente administrado, sacando el líquido de los espacios intersticiales, siempre que el paciente esté normalmente hidratado intersticialmente o si existe un edema intersticial. Si el paciente está deshidratado, debe dársele cristaloides adicionales, o alternativamente, deberá usarse la fracción proteínica de plasma (humano) 5%, FEU, PlasmanateMR. La reacción hemodinámica del paciente debe vigilarse y seguirse las precauciones usuales contra la sobrecarga circulatoria. La dosis total no deberá exceder el nivel de albúmina encontrado en el individuo normal, esto es alrededor de 2 g / kg de peso corporal en la ausencia de hemorragia. Aunque el Plasmanate debe preferirse para el déficit usual de volumen, Seralbumin-20 con los cristaloides apropiados puede ofrecer ventajas terapéuticas en déficit oncótico o en el choque de larga duración cuando el tratamiento ha sido demorado.

La eliminación del fluido ascítico de un paciente con cirrosis puede ocasionar cambios en la función cardiovascular y aún puede resultar en choque hipovolémico. Bajo tales circunstancias, el uso de una infusión de albúmina puede requerirse para apoyar al volumen sanguíneo.

Puede ser útil en:

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico. Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-20 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS)

Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido Seralbumin-20 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24





horas, puede usarse Seralbumin-20 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Derivación cardiopulmonar

Con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematócrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristaloides del bombeo inicial para obtener un hematócrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Deficiencia hepática aguda

En el caso poco usual de una pérdida rápida de la función hepática, con o sin coma, la administración de albúmina puede servir el doble propósito de apoyar la presión osmótica coloide del plasma así como enlazar la bilirrubina excesiva del plasma.

Enfermedad hemolítica neonatal

La administración de Seralbumin-20 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g / kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos.

Secuestración de flúidos ricos en proteínas

Esto ocurre bajo condiciones tales como peritonitis aguda, pancreatitis, mediastinitis y celulitis extensa. La magnitud de la pérdida hacia un tercer espacio pueda requerir tratamiento de reducción de volumen o de actividad oncótica con una infusión de albúmina.

Resuspensión de eritrocitos

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comúnmente, aun cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-20 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda





Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de asa y 100 mL de Seralbumin-20 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-20 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

Contraindicaciones:

Algunos pacientes, como aquéllos con una historia de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o anemia crónica estabilizada, corren el riesgo de desarrollar una sobrecarga circulatoria. Una historia clínica de reacción alérgica a la albúmina es una contraindicación específica para su utilización.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales: Los pacientes siempre deben ser vigilados cuidadosamente para evitar la posibilidad de una sobrecarga circulatoria. Seralbumin-20 es hiperoncótico; por consiguiente, en la presencia de deshidratación, deben administrarse fluidos adicionales conjuntamente con la albúmina o después.

En caso de hemorragia, la administración de albúmina debe complementarse con la transfusión de sangre íntegra para tratar la anemia asociada a la hemodilución. Al reducirse el volumen circulante de sangre, la hemodilución después de la administración de albúmina continúa durante varias horas.

En los pacientes con un volumen sanguíneo normal, la hemodilución dura por un período mucho más corto.

El rápido aumento en la presión sanguínea que puede suceder luego de la administración de un coloide con actividad oncótica positiva, requiere observación cuidadosa para detectar y tratar los vasos sanguíneos seccionados que pueden no haber sangrado ante una presión sanguínea más baja

Advertencias





Seralbumin-20, está elaborado de plasma humano. Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se implementan ciertas medidas para evitar que las infecciones se transmitan a los pacientes. Éstas incluyen:

- selección cuidadosa de donantes de plasma para garantizar que aquellos que corren el riesgo de portar infecciones sean excluidos;
- Cribado de donaciones y mezclas de plasma para detectar signos de infección y/o virus
- la inclusión de etapas en el procesamiento del plasma con capacidad de inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados con sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir la infección no puede excluirse por completo. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones. No hay informes de infecciones por virus con albúmina fabricada con procesos establecidos. El médico o el proveedor de atención médica debe reportar a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807] TODAS las infecciones que el médico crea que pueden haberse transmitido por este producto deben ser reportadas por el médico u otro proveedor de atención médica a Grifols Therapeutics Inc. [1-800-520-2807].

El médico deberá discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de recetar o administrar el producto al paciente.

Así como con cualquier solución proteica hiperoncótica, que pueda administrarse en grandes volúmenes, es posible que ocurra de hemólisis severa y deficiencia renal aguda como resultado del uso inadecuado de agua estéril para inyección como un diluyente de Albúmina (Humana), 20%. Los diluyentes aceptables incluyen Cloruro de Sodio al 0.9% o Dextrosa al 5% en Agua. Por favor consulte la sección Dosis y Administración para ver los diluyentes recomendados.

Las soluciones que han sido congeladas no deben usarse. No se use si está turbio. No se empiece la administración si han pasado más de 4 horas después de que el envase ha sido penetrado. Los viales parcialmente usados deben desecharse. Los viales que están rajados o que han sido abiertos anteriormente o dañados no deben utilizarse, ya que esto puede haber permitido la entrada de microorganismos. Seralbumin-20 no contiene ningún conservante.

Reacciones adversas:





Son muy raras las reacciones adversas a la albúmina. Tales reacciones pueden ser alérgicas en naturaleza o debidas a altos niveles de proteína en el plasma por administración excesiva de albúmina. Las manifestaciones alérgicas incluyen urticaria, escalofríos, fiebre y cambios en la respiración, pulso y presión sanguínea.

Interacciones:

Seralbumin-20 es compatible con sangre íntegra, células rojas empaçadas, así como con las soluciones estándar de carbohidratos y electrólitos para uso intravenoso. Sin embargo, no debe mezclarse con hidrolizados de proteína o soluciones de aminoácidos o las que contienen alcohol.

Vía de administración:

Seralbumin-20 debe administrarse por vía intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Seralbumin-20 debe administrarse por infusión intravenosa. Seralbumin-20 puede ser administrado ya sea sin diluir o diluido en Cloruro de Sodio al 0.9% o en Dextrosa al 5% en Agua. Si se requiere restricción de sodio, Seralbumin-20 debe ser solamente administrado sin diluir o diluido en una solución de carbohidrato libre de sodio tal como Dextrosa al 5% en Agua.

Un número de factores ajenos a nuestro control pueden reducir la eficacia de este producto y aún resultar en efectos adversos después de su uso. Estos factores incluyen almacenamiento y manejo impropio del producto una vez salido de nuestras manos, diagnóstico, dosificación, método de administración y diferencias biológicas de distintos pacientes. Por motivo de estos factores, es importante que este producto sea adecuadamente almacenado y que las instrucciones para su uso sean cuidadosamente observadas.

Choque hipovolémico, para el tratamiento del choque hipovolémico, el volumen administrado y la velocidad de la infusión deben adaptarse a la reacción del paciente individual.

Quemaduras, Después de una lesión por quemaduras (generalmente después de 24 horas), hay una correlación estrecha entre la cantidad de albúmina infundida y el aumento resultante en la presión osmótica coloide del plasma. El objetivo es el mantener la concentración de albúmina en el plasma alrededor de 2.5 ± 0.5 g por 100 mL con una presión oncótica del plasma de 20 mm Hg (equivalente a una concentración total de proteína en el plasma de 5.2 g por 100 mL).² Esto puede mejor obtenerse mediante la administración intravenosa de Seralbumin-20. La duración de la terapia la decide la pérdida de proteína por las áreas quemadas y por la orina.





Además, la alimentación oral o parenteral con aminoácidos debe iniciarse porque la administración de albúmina a largo plazo no debería considerarse como una fuente de nutrición.

Hipoproteinemia con o sin edema, a menos que pueda corregirse la patología subclínica responsable de la hipoproteinemia, la administración intravenosa de Seralbumin-20 debe considerarse estrictamente sintomática o sustentadora (ver la sección Situaciones donde la administración de albúmina no se justifica. La dosis normal diaria de albúmina para los adultos es de 50 a 75 g y para los niños 25 g. Los pacientes con hipoproteinemia severa que continúan perdiendo albúmina pueden requerir cantidades mayores. Como los pacientes hipoproteinémicos tienen por lo general volúmenes sanguíneos aproximadamente normales, la velocidad de la administración de Seralbumin-20 no debe exceder 2 mL por minuto, debido a que una inyección más rápida puede precipitar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Terapia para quemaduras

No se ha establecido un régimen óptimo terapéutico, con relación a la administración de coloides, cristaloides y agua luego de quemaduras extensas. Durante las primeras 24 horas después de sufrir una lesión termal, se inyectan grandes volúmenes de cristaloides para restaurar el volumen agotado de fluido extracelular. Después de 24 horas, puede usarse Seralbumin-20 para mantener la presión osmótica coloide del plasma.

Hipoproteinemia con o sin edema

Durante cirugía mayor, los pacientes pueden perder más de la mitad de su albúmina circulante con las complicaciones concomitantes de déficit oncótico.^{2,4,5} Una situación similar puede suscitarse en pacientes con septicemia o de cuidado intensivo. El tratamiento con Seralbumin-20 puede ser útil en tales casos.

Síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS) Este se caracteriza por la deficiente oxigenación ocasionada por el edema intersticial pulmonar que complica al choque y las condiciones posoperatorias. Cuando los síntomas clínicos son los de hipoproteinemia con una sobrecarga del volumen líquido, Seralbumin-20 conjuntamente con un diurético pueden desempeñar un papel en la terapia.

Derivación cardiopulmonar con el relativo pequeño volumen inicial requerido en las bombas modernas, la dilución preoperatoria de la sangre usando albúmina y cristaloides ha demostrado ser segura y bien tolerada. Aunque no se ha definido el límite de seguridad dentro del cual puede rebajarse el hematocrito y la concentración de proteína del plasma, es práctica común el ajustar la albúmina y cristaloides del





bombeo inicial para obtener un hematocrito de 20% y una concentración de albúmina en el plasma de 2.5 g por 100 mL en el paciente.

Enfermedad hemolítica neonatal: La administración de Seralbumin-20 puede ser indicada antes de la transfusión de intercambio, para enlazar la bilirrubina libre, disminuyendo por lo tanto el riesgo del kernicterus. Una dosis de 1 g/kg de peso corporal se administra alrededor de 1 hora antes de la transfusión de intercambio. Debe tenerse cuidado en los infantes hipervolémicos

Resuspensión de eritrocitos

Puede requerirse albúmina para evitar hipoproteinemia excesiva, durante ciertos tipos de transfusión de intercambio, o con el uso de grandes volúmenes de eritrocitos previamente congelados o lavados. Alrededor de 25 g de albúmina por litro de eritrocitos es lo usado comunmente, aun cuando los requisitos en hipoproteinemia pre-existente o afección hepática pueden ser mayores. Seralbumin-20 se agrega a la suspensión isotónica de las células rojas lavadas inmediatamente antes de la transfusión.

Nefrosis aguda

Algunos pacientes pueden no responder a la terapia de esteroides o de ciclofosfamida. Los esteroides pueden hasta agravar el edema existente. En este caso, un diurético de enlace y 100 mL de Seralbumin-20 repetido diariamente por 7 a 10 días pueden ser útiles para controlar el edema y el paciente puede entonces responder al tratamiento de esteroides.

Diálisis Renal

Aunque no constituye una parte del régimen regular de la diálisis renal, Seralbumin-20 puede ser útil en el tratamiento de choque o hipotensión en estos pacientes. El volumen usual administrado es aproximadamente de 100 mL, teniéndose especial cuidado de evitar la sobrecarga de líquido porque estos pacientes están frecuentemente sobrecargados de líquido y no pueden tolerar volúmenes substanciales de solución salina.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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





- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3045750 Revisión (07/2018)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Así mismo, la Sala considera que las indicaciones deben ser las aprobadas en el registro sanitario.

Adicionalmente, la Sala considera que en advertencias y precauciones se debe incluir:

No es eficaz en hipoproteinemia asociado a cirrosis crónica, malabsorción, enteropatía, insuficiencia pancreática y desnutrición.

En cuanto al plan de gestión del riesgo:

- Dado que se cita el inserto como medida de minimización, se debe incluirse en este documento toda la información de seguridad descrita en el PGR.
- Deben incluirse en información faltante población pediátrica menor de 18 años ancianos y embarazados, ya que dentro el documento allegado se cita que no hay información en este grupo poblacional por lo cual debe considerarse información faltante y debe ser seguida dentro de las medidas de minimización de riesgo.

3.2.3.4. ACTILYSE® 50 mg AMPOLLAS

Expediente : 33103
 Radicado : 2017097087 / 20181184000
 Fecha : 10/09/2018
 Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición:
 Cada vial contiene 50 mg de Alteplase





Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

1. Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio

Régimen posológico de 90 minutos (acelerado): para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Régimen posológico de 3 horas: para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes a la aparición de los síntomas.

Actilyse ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

2. Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica

El diagnóstico debe ser confirmado siempre que sea posible por un medio objetivo, como la angiografía pulmonar o procedimientos no invasivos como la gammagrafía pulmonar.

No se han realizado estudios clínicos sobre la mortalidad y la morbilidad tardía relacionadas con la embolia pulmonar.

3. Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas de accidente cerebrovascular y luego de haberse descartado una hemorragia intracraneal mediante técnicas de diagnóstico por imágenes adecuadas (p. ej., tomografía computarizada craneal u otro método de diagnóstico por imágenes que tenga sensibilidad para detectar la presencia de hemorragia). El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Contraindicaciones:





En general, para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) ni a cualquiera de los excipientes.

Tal como sucede con todos los trombolíticos, y en general para todas las indicaciones, Actilyse® no debe ser utilizado en los casos en que existe un alto riesgo de hemorragia, como por ejemplo:

- trastorno hemorrágico significativo actual o durante los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- pacientes en tratamiento con anticoagulantes por vía oral, p. ej., warfarina sódica (RIN >1,3).
- antecedentes de daño al sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de la médula espinal).
- antecedentes, evidencia o sospecha de hemorragia intracraneal, incluida la hemorragia subaracnoidea.
- hipertensión arterial severa no controlada.
- cirugía mayor o traumatismo importante en los últimos 10 días (incluido cualquier traumatismo asociado con el infarto agudo de miocardio actual), traumatismo reciente de cabeza o de cráneo.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (>2 minutos), parto obstétrico en el transcurso de los últimos 10 días, punción reciente de un vaso sanguíneo no comprimible (p. ej., punción de la vena yugular o subclavia).
- enfermedad hepática severa, incluidas insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- endocarditis bacteriana, pericarditis
- pancreatitis aguda
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa documentada durante los últimos 3 meses
- aneurismas arteriales, malformaciones venosas/arteriales.
- neoplasia con mayor riesgo de sangrado

En las indicaciones de infarto agudo de miocardio y embolia pulmonar aguda también aplican las siguientes contraindicaciones:

- antecedentes de accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido.
- accidente cerebrovascular isquémico o ataques isquémicos transitorios (AIT) dentro de los 6 meses previos, excepto accidente cerebrovascular isquémico agudo actual producido dentro de las últimas 4,5 horas.





En la indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo también aplican las siguientes contraindicaciones:

- síntomas de ataque isquémico que comenzaron más de 4,5 horas antes del inicio de la infusión o desconocimiento del momento de inicio de los síntomas.
- síntomas de accidente cerebrovascular isquémico agudo que fueron leves o mejoraron rápidamente antes del inicio de la infusión.
- accidente cerebrovascular severo según la evaluación clínica (p. ej., NIHSS >25) y/o por estudios de diagnóstico por imágenes adecuados.
- convulsiones al inicio del accidente cerebrovascular.
- antecedentes de accidente cerebrovascular o traumatismo de cabeza serio en los últimos 3 meses.
- combinación de accidente cerebrovascular y diabetes mellitus.
- administración de heparina dentro de las 48 horas previas al inicio del accidente cerebrovascular con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) elevado en la presentación.
- recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.
- presión arterial sistólica >185 o presión arterial diastólica >110 mmHg, o necesidad de manejo agresivo (medicación i.v.) para reducir la presión arterial a estos límites.
- glucemia <50 o >400 mg/dl.

Actilyse® no está indicado para el tratamiento de accidente cerebrovascular agudo en niños y adolescentes menores de 18 años. Para su uso en pacientes de más de 80 años de edad

Precauciones y advertencias:

Las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, la embolia pulmonar aguda y el accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Actilyse® debe ser utilizado por médicos con experiencia en la administración de tratamiento trombolítico y con los medios para monitorear esa administración. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que durante la administración de ACTILYSE® haya disponible medicación y equipo de resucitación estándar en todas las circunstancias.

Hipersensibilidad





Tras el tratamiento no se ha observado formación sostenida de anticuerpos contra la molécula del activador recombinante del plasminógeno tisular humano. No hay experiencia sistemática con la readministración de ACTILYSE®. Las reacciones anafilactoides asociadas a la administración de ACTILYSE® son poco frecuentes y pueden deberse a la hipersensibilidad al principio activo alteplase, a la gentamicina (una traza residual del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. El tapón del vial de vidrio con ACTILYSE® en polvo contiene caucho natural (un derivado del látex), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

En el caso de producirse una reacción anafilactoide, debe suspenderse la infusión e iniciarse el tratamiento adecuado.

Se recomienda el monitoreo principalmente de pacientes que reciben inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Sangrado

La complicación más común observada durante el tratamiento con ACTILYSE® es el sangrado. El uso concomitante de anticoagulación con heparina puede contribuir al sangrado. Como la fibrina es lisada durante el tratamiento con ACTILYSE®, puede presentarse sangrado en lugares de punción reciente. Por lo tanto, el tratamiento trombolítico requiere prestar cuidadosa atención a todos los posibles lugares de sangrado (incluyendo los de inserción de catéteres, punción arterial y venosa y punción con agujas). El uso de catéteres rígidos, inyecciones intramusculares y todo manejo innecesario del paciente debe ser evitado durante el tratamiento con ACTILYSE®.

En caso de presentarse sangrado severo, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse el tratamiento fibrinolítico y la administración concomitante de heparina debe suspenderse inmediatamente. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas previas al inicio del sangrado. Puede indicarse el uso racional de productos de transfusión en los pocos pacientes que no respondan a estas medidas conservadoras.

Después de cada administración debe realizarse una reevaluación clínica y de laboratorio, para considerar la necesidad de transfundir crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas. Es deseable alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/l con la infusión de crioprecipitado. Como última alternativa se dispone de agentes antifibrinolíticos. También debe considerarse el uso de antifibrinolíticos.

No debe administrarse una dosis superior a 100 mg de Actilyse® en el infarto agudo de miocardio, así como en la embolia pulmonar, y a 90 mg en el accidente cerebrovascular isquémico agudo porque ha sido asociado con un aumento del sangrado intracraneal.





Al igual que con todos los trombolíticos, el uso del tratamiento con Actilyse® tiene que ser evaluado cuidadosamente para balancear los posibles riesgos de sangrado con los beneficios esperados en las siguientes condiciones:

- inyecciones intramusculares recientes o traumatismos menores recientes, como biopsias, punción de vasos mayores, masaje cardíaco para reanimación.
- afecciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia que no estén mencionadas en las contraindicaciones.
- pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral:

Puede considerarse el uso de Actilyse® cuando las pruebas de actividad anticoagulante apropiadas para los productos correspondientes no muestren actividad clínicamente relevante.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y de la embolia pulmonar aguda aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

- presión arterial sistólica >160 mmHg
- edad avanzada, lo cual quede aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral.

Como el beneficio terapéutico también aumenta en pacientes de edad avanzada, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Para el tratamiento del infarto agudo de miocardio aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:

Arritmias

La trombólisis coronaria puede conducir a arritmia asociada con la reperfusión.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolismo

El uso de trombolíticos puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombos en el lado izquierdo del corazón, p. ej., estenosis mitral o fibrilación auricular.

Para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo aplican además las siguientes advertencias y precauciones especiales:





El tratamiento debe ser realizado bajo la responsabilidad de un médico entrenado y con experiencia en cuidados neurológicos. Para verificar la indicación a tratar, las medidas de diagnóstico remoto pueden considerarse adecuadas.

En comparación con otras indicaciones, los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con Actilyse® tienen un mayor riesgo de hemorragia intracraneal ya que el sangrado se produce principalmente en la región infartada. Esto aplica especialmente en los siguientes casos:

- todas las situaciones citadas en la sección Contraindicaciones y, en general, todas las situaciones que involucran un alto riesgo de hemorragia.
- pequeños aneurismas asintomáticos de los vasos cerebrales.
- demora en el inicio del tratamiento
- los pacientes pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) pueden tener un mayor riesgo de hemorragia intracerebral, particularmente si se demora el tratamiento con Actilyse®. No debe administrarse más de 0,9 mg de alteplase/kg de peso corporal (máximo de 90 mg) en vista del mayor riesgo de hemorragia cerebral.
- los pacientes de más de 80 años de edad pueden tener un riesgo incrementado de hemorragia intracerebral y un menor beneficio neto del tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, el uso de Actilyse® debe sopesarse cuidadosamente frente a los riesgos anticipados para cada paciente en particular.

El tratamiento no debe iniciarse más de 4,5 horas después de la aparición de los síntomas puesto que la relación riesgo-beneficio es desfavorable, principalmente debido a lo siguiente:

- los efectos positivos del tratamiento disminuyen con el tiempo.
- particularmente en los pacientes con tratamiento previo con ASA, la tasa de mortalidad se incrementa.
- existe un mayor riesgo de hemorragia sintomática.

Es necesario controlar la presión arterial durante la administración del tratamiento y durante las 24 horas posteriores. Se recomienda tratamiento antihipertensivo intravenoso si la presión arterial sistólica es superior a 180 mmHg o la presión arterial diastólica es superior a 105 mmHg.





El beneficio terapéutico se reduce en los pacientes con accidente cerebrovascular previo o con diabetes no controlada. La relación riesgo-beneficio en estos pacientes se considera menos favorable pero todavía positiva.

En los pacientes con un accidente cerebrovascular muy leve, los riesgos superan el beneficio esperado y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con un accidente cerebrovascular muy severo presentan un mayor riesgo de hemorragia intracerebral y muerte y no deben ser tratados con Actilyse®.

Los pacientes con infartos extensos presentan un mayor riesgo de un resultado desfavorable, incluidas hemorragia severa y muerte. En estos pacientes, debe considerarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con accidente cerebrovascular, la probabilidad de un resultado favorable disminuye con el aumento de la edad, el aumento de la severidad del accidente cerebrovascular y el aumento de los niveles de glucemia al momento del ingreso, mientras que la probabilidad de discapacidad severa y muerte o sangrado intracraneal importante aumenta, independientemente del tratamiento. Los pacientes con accidente cerebrovascular severo (evaluado clínicamente y/o mediante técnicas de imagen apropiadas) y los pacientes con glucemia basal <50 mg/dl o >400 mg/dl no deben ser tratados con Actilyse®.

La reperfusión del área afectada por la isquemia puede inducir edema cerebral en la zona infartada. Debido al mayor riesgo de hemorragia, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas posteriores a la trombólisis con alteplase.

Por el momento, sólo existe experiencia limitada con el uso de Actilyse® en los niños.

Reacciones adversas:

En las indicaciones de infarto de miocardio, embolia pulmonar aguda y accidente cerebrovascular isquémico agudo:

La reacción adversa más frecuente asociada con ACTILYSE® es el sangrado (> 1:100, ≤ 1:10: sangrados mayores; > 1:10: cualquier hemorragia) que provoca una disminución en los valores de hematocrito y/o hemoglobina. Puede producirse hemorragia en cualquier lugar o cavidad corporal y puede resultar en situaciones de riesgo para la vida, discapacidad permanente o muerte.





El tipo de sangrado asociado con el tratamiento trombolítico puede dividirse en dos grandes categorías:

- sangrado superficial, normalmente proveniente de los lugares de punción o de vasos sanguíneos dañados.
- sangrados internos en cualquier lugar o cavidad corporal.

Con la hemorragia intracraneal pueden presentarse síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

La clasificación de embolia grasa, evento que no fue observado en la población del estudio clínico, se basó en reportes espontáneos.

La cantidad de pacientes tratados en los estudios clínicos en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular (dentro de la ventana de tiempo de 0 - 4,5 horas) es muy reducida en comparación con la cantidad de pacientes del estudio de infarto de miocardio antes descrito. Por lo tanto, las pequeñas diferencias numéricas observadas en comparación con el número de infartos de miocardio fueron presumiblemente atribuibles a lo reducido del tamaño de la muestra. Excepto por la hemorragia intracraneal como efecto secundario en la indicación de accidente cerebrovascular y de las arritmias por reperfusión en la indicación de infarto de miocardio, no existe ninguna razón médica para suponer que el perfil cuali-cuantitativo de efectos secundarios de ACTILYSE® en las indicaciones de embolia pulmonar y accidente cerebrovascular isquémico agudo difiere del perfil de este producto en la indicación de infarto de miocardio.

Trastornos del sistema inmunológico:

- reacciones anafilactoideas, generalmente leves, pero que en casos aislados pueden ser potencialmente mortales.

Pueden presentarse como:

- o exantema
- o urticaria
- o broncoespasmo
- o angioedema
- o hipotensión
- o shock o cualquier otro síntoma asociado con hipersensibilidad

Si estas ocurrieran, debe iniciarse un tratamiento antialérgico convencional. En dichos casos, una proporción relativamente grande de pacientes estaba recibiendo





simultáneamente inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina. No se conoce ninguna reacción anafiláctica (mediada por IgE) comprobada frente a la administración de Actilyse®. Se ha observado la formación transitoria de anticuerpos contra Actilyse® en casos raros y con títulos bajos, pero no ha podido establecerse la relevancia clínica de este hallazgo.

Trastornos oculares:

- hemorragia ocular

Trastornos cardíacos:

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares:

- hemorragia, como hematoma
- embolia

que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

- sangrado de órganos parenquimatosos, como
 - o hemorragia hepática
 - o hemorragia pulmonar

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- hemorragia del aparato respiratorio, como
 - o hemorragia faríngea
 - o hemoptisis
 - o epistaxis

Trastornos gastrointestinales:

- hemorragias gastrointestinales, como
 - o gástrica
 - o hemorragia de ulcera gástrica
 - o hemorragia rectal
 - o hematemesis
 - o melena
 - o hemorragia bucal
 - o sangrado gingival
- hemorragia retroperitoneal, como hematoma retroperitoneal
- náuseas
- vómitos



Las náuseas y los vómitos pueden producirse como síntomas de un infarto de miocardio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- equimosis

Trastornos renales y urinarios:

- hemorragia urogenital, como
 - o hematuria
 - o hemorragia del aparato urinario

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración:

- hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la punción, como
 - o hematoma en el sitio de inserción del catéter
 - o hemorragia en el sitio de inserción del catéter

Exploraciones complementarias:

- disminución de la presión arterial
- aumento en la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- embolia grasa, que puede llevar a las consecuencias correspondientes en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

- transfusión

Indicación de infarto de miocardio:

Trastornos cardíacos:

- arritmias por reperfusión, como
 - o arritmia
 - o extrasístoles
 - o fibrilación auricular
 - o bloqueo auriculoventricular de grado I hasta bloqueo auriculoventricular completo
 - o bradicardia
 - o taquicardia
 - o arritmia ventricular
 - o fibrilación ventricular



o la taquicardia ventricular se relaciona estrechamente con el tiempo de tratamiento con Actilyse®.

Las arritmias por reperfusión pueden producir un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir del uso de tratamientos antiarrítmicos convencionales.

Indicación de infarto de miocardio y embolia pulmonar:

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como
 - o hemorragia cerebral
 - o hematoma cerebral
 - o ACV hemorrágico
 - o transformación hemorrágica de ACV
 - o Hematoma intracraneal
 - o Hemorragia subaracnoidea

Indicación de accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Trastornos del sistema nervioso:

- hemorragias intracraneales, como
 - o hemorragia cerebral
 - o hematoma cerebral
 - o ACV hemorrágico
 - o transformación hemorrágica de ACV
 - o Hematoma intracraneal
 - o Hemorragia subaracnoidea

Las hemorragias intracerebrales sintomáticas representan el principal evento adverso (hasta 10 % de los pacientes). Sin embargo, esto no ha evidenciado un aumento en la morbilidad y mortalidad general.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones entre Actilyse® y los medicamentos administrados comúnmente a pacientes con infarto agudo de miocardio.





Los medicamentos que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Actilyse®.

El tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de sufrir una reacción anafilactoide, dado que en los casos en los que se han descrito estas reacciones una proporción relativamente grande de los pacientes estaba recibiendo inhibidores de la ECA en forma concomitante.

Vía de administración:
Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Actilyse® debe ser administrado lo antes posible tras el inicio de los síntomas.

1. Infarto de miocardio

a) Régimen posológico de 90 minutos (acelerado) para los pacientes con infarto de miocardio en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de 6 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 15 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión durante los primeros 30 minutos, seguida de una infusión de 35 mg durante 60 minutos, hasta la dosis máxima de 100 mg.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total debe ajustarse en función del peso a 15 mg como bolo intravenoso, y 0,75 mg/kg de peso corporal durante 30 minutos (máximo 50 mg), seguido de una infusión de 0,5 mg/kg durante 60 minutos (máximo 35 mg).

b) Régimen posológico de 3 horas para los pacientes en los cuales el tratamiento puede iniciarse dentro de las 6 a 12 horas subsiguientes al inicio de los síntomas:

- 10 mg como bolo intravenoso
- 50 mg como infusión intravenosa durante la primera hora, seguida de infusiones de 10 mg durante 30 minutos, hasta alcanzar la dosis máxima de 100 mg durante 3 horas.
- En pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg, la dosis total no ser superior a 1,5 mg/kg



La dosis máxima aceptada en infarto de miocardio agudo es de 100 mg de alteplase.

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento antitrombótico complementario de acuerdo a las guías internacionales actuales para el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

2. Embolia pulmonar

Debe administrarse una dosis total de 100 mg en 2 horas. La mayor experiencia disponible corresponde al siguiente régimen posológico:

- 10 mg como bolo intravenoso durante 1-2 minutos
- 90 mg como infusión intravenosa durante 2 horas

La dosis total no debe ser superior a 1,5 mg/kg en pacientes con un peso corporal inferior a 65 kg.

Tratamiento complementario:

Después del tratamiento con Actilyse® debe iniciarse (o reanudarse) el tratamiento con heparina en los casos en que los valores de TPTa sean inferiores al doble del límite normal superior. La infusión debe ajustarse de manera tal de mantener los valores de TPTa entre 50-70 segundos (1,5 a 2,5 veces el valor de referencia).

3. Accidente cerebrovascular isquémico agudo

La dosis recomendada es de 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), administrada por infusión durante 60 minutos. El 10 % de la dosis total debe administrarse en forma de bolo intravenoso inicial.

El tratamiento debe iniciarse a la mayor brevedad posible dentro de las 4,5 horas subsiguientes al inicio de los síntomas. El efecto del tratamiento depende del tiempo; por lo tanto, cuanto antes se inicie el tratamiento, mayores son las probabilidades de un resultado favorable.

Tratamiento complementario

La seguridad y la eficacia de este régimen con la administración concomitante de heparina y ácido acetilsalicílico durante las primeras 24 horas después de la presentación de los síntomas no han sido suficientemente evaluadas. Por lo tanto, debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico o de heparina intravenosa en



las primeras 24 horas luego del tratamiento con Actilyse®. Si se requiere heparina para otras indicaciones (p. ej., para la prevención de la trombosis venosa profunda), la dosis no debe superar las 10.000 UI por día, administrada por vía subcutánea

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 20170126 (en trámite bajo el radicado No. 2017028908)
- Información para prescribir versión 20170126 (en trámite bajo el radicado No. 2017028908)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos considera que el interesado debe allegar actualización del PSUR dado que el anexo es del año 2012.

3.2.3.5. ZENAL B ® 20

Expediente : 19933137
Radicado : 20181028922 / 20181182700
Fecha : 07/09/2018
Interesado : BCN Medical S .A

Composición: Cada 100 mL contiene 20 g de Proteína de la cual no menos del 95% corresponde a albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando la deficiencia de volumen ha sido demostrada y el empleo de un coloide es adecuado.





La selección de la albúmina en comparación con el coloide artificial dependerá de la situación clínica individual del paciente con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o pacientes con reacciones alérgicas a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión enfermedad cardiaca. Infección pulmonar severa, anemia crónica y pacientes deshidratados.

Precauciones y advertencias:

La sospecha de alergia o reacciones de tipo anafiláctico requieren discontinuación inmediata de la inyección. En el caso de shock, el tratamiento médico estándar debe ser implementado.

La albumina debe ser empleado con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal

El efecto osmótico – coloidal de la albumina humana 200g/L es aproximadamente 4 veces el plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando la albumina concentrada es administrada, se debe tener especial cuidado con la hidratación adecuada del paciente. Los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente para prevenir la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana 200g/L son relativamente bajas en electrolitos comparadas con las soluciones de albumina 40-50 g/L. Cuando la albumina es administrada, el estatus de electrolitos de los pacientes debe ser monitoreado y pasos apropiados deben ser tomados para restaurar y mantener el balance de electrolitos.

Las soluciones de albuminas no deben ser diluidas con agua para inyección ya que se puede generar hemolisis en el recipiente.





Si comparativamente grandes volúmenes deben ser reemplazados, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para asegurar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

La hipervolemia puede ocurrir si la dosificación y la velocidad de infusión no son ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de carga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa y edema pulmonar, la infusión debe ser detenida inmediatamente.

Medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre humana o plasma incluye selección de donantes, tamizaje de las donaciones individuales y pools de plasma para marcadores específicos de inactivación de virus. Además de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre humana o plasma son administrados, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes u otros patógenos.

No hay reportes de transmisión de virus con la albumina fabricada cumpliendo las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos.

La vacunación apropiada (Hepatitis A y B) deben ser consideradas para pacientes quienes reciben soluciones de albumina derivadas de plasma regularmente o repetidamente.

Es fuertemente recomendado que cada vez que Zenalb® 20 es administrado a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados en orden a mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto

Reacciones adversas:

Reacciones moderadas como enrojecimiento, urticaria, fiebre y nausea se presentan raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando la velocidad de infusión es baja o la infusión es detenida. Muy rara vez ocurren reacciones severas tales como shock. En estos casos, la infusión debe ser detenida y tratamiento apropiado debe ser iniciado.

Experiencia post-comercialización: Efectos adversos adicionales han sido reportados espontáneamente incluyendo rigores, hipertensión, hipotensión, escalofríos, taquicardia, temblores, broncoespasmo, disnea, opresión en el pecho, estridor y vértigo





Interacciones:

No son conocidas interacciones específicas de albumina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albumina, dosificación y velocidad de infusión deben ser ajustadas a los requerimientos individuales del paciente.

Posología: La dosis requerida depende de la talla del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y sobre el fluido continuo y pérdida de proteínas. Medidas del adecuado volumen circulante más que los niveles de albumina en plasma deben ser empleados para determinar la dosis requerida.

Si la albumina humana va a ser administrada, el desempeño hemodinámico debe ser monitoreado regularmente y puede incluir:

- Presión arterial sanguínea y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Salida de orina
- Electrolitos
- Hemotocritos/hemoglobina

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora al Auto No. 2018008134 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181028922

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora





recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio de los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL contiene 20 g de Proteína de la cual no menos del 95% corresponde a albúmina humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando la deficiencia de volumen ha sido demostrada y el empleo de un coloide es adecuado.

La selección de la albúmina en comparación con el coloide artificial dependerá de la situación clínica individual del paciente con base en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o pacientes con reacciones alérgicas a la albúmina. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión enfermedad cardiaca. Infección pulmonar severa, anemia crónica y pacientes deshidratados.

Precauciones y advertencias:

La sospecha de alergia o reacciones de tipo anafiláctico requieren discontinuación inmediata de la inyección. En el caso de shock, el tratamiento médico estándar debe ser implementado.

La albumina debe ser empleado con precaución en condiciones donde la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de estas condiciones son:

- Insuficiencia cardiaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia severa
- Anuria renal y post-renal





El efecto osmótico – coloidal de la albumina humana 200g/L es aproximadamente 4 veces el plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando la albumina concentrada es administrada, se debe tener especial cuidado con la hidratación adecuada del paciente. Los pacientes deben ser monitoreados adecuadamente para prevenir la sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana 200g/L son relativamente bajas en electrolitos comparadas con las soluciones de albumina 40-50 g/L. Cuando la albumina es administrada, el estatus de electrolitos de los pacientes debe ser monitoreado y pasos apropiados deben ser tomados para restaurar y mantener el balance de electrolitos.

Las soluciones de albuminas no deben ser diluidas con agua para inyección ya que se puede generar hemolisis en el recipiente.

Si comparativamente grandes volúmenes deben ser reemplazados, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para asegurar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

La hipervolemia puede ocurrir si la dosificación y la velocidad de infusión no son ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de carga cardiovascular (dolor de cabeza, disnea, congestión de la vena yugular) o incremento de la presión sanguínea, aumento de la presión venosa y edema pulmonar, la infusión debe ser detenida inmediatamente.

Medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de la sangre humana o plasma incluye selección de donantes, tamizaje de las donaciones individuales y pools de plasma para marcadores específicos de inactivación de virus. Además de esto, cuando los medicamentos preparados de sangre humana o plasma son administrados, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente excluida. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes u otros patógenos.

No hay reportes de transmisión de virus con la albumina fabricada cumpliendo las especificaciones de la farmacopea europea mediante procesos establecidos.





La vacunación apropiada (Hepatitis A y B) deben ser consideradas para pacientes quienes reciben soluciones de albumina derivadas de plasma regularmente o repetidamente.

Es fuertemente recomendado que cada vez que Zenalb® 20 es administrado a un paciente, el nombre y el número de lote del producto sean registrados en orden a mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto

Reacciones adversas:

Reacciones moderadas como enrojecimiento, urticaria, fiebre y nausea se presentan raramente. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando la velocidad de infusión es baja o la infusión es detenida. Muy rara vez ocurren reacciones severas tales como shock. En estos casos, la infusión debe ser detenida y tratamiento apropiado debe ser iniciado.

Experiencia post-comercialización: Efectos adversos adicionales han sido reportados espontáneamente incluyendo rigores, hipertensión, hipotensión, escalofríos, taquicardia, temblores, broncoespasmo, disnea, opresión en el pecho, estridor y vértigo

Interacciones:

No son conocidas interacciones específicas de albumina humana con otros medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albumina, dosificación y velocidad de infusión deben ser ajustadas a los requerimientos individuales del paciente.

Posología: La dosis requerida depende de la talla del paciente, la severidad del trauma o enfermedad y sobre el fluido continuo y pérdida de proteínas. Medidas del adecuado volumen circulante más que los niveles de albumina en plasma deben ser empleados para determinar la dosis requerida.

Si la albumina humana va a ser administrada, el desempeño hemodinámico debe ser monitoreado regularmente y puede incluir:

- Presión arterial sanguínea y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar





- Salida de orina
- Electrolitos
- Hemotocritos/hemoglobina

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

La Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181028922.

La Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos y Físicoquímicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 80 mg/ 4mL ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 mg/ 10mL

Expediente : 20002629 / 20002627
 Radicado : 2017189478 / 20181183025
 Fecha : 09/09/2018
 Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada Vial contiene 80mg de Tocilizumab
- Cada Vial contiene 200mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En





estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (aijs) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (mtx).

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (aijp) en pacientes de dos o mas años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a sus excipientes, insuficiencia renal, hepática, embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007150 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.4.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) en pacientes de 2 años o más, como monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con metotrexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.





Actemra (Tocilizumab) en combinación con MTX o en monoterapia, está indicado en pacientes con artritis reumatoide temprana, moderada a grave, en adultos, que no han recibido previamente Metotrexato, para reducir signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.3., en negar la indicación “Actemra (Tocilizumab) en combinación con MTX o en monoterapia, está indicado en pacientes con artritis reumatoide temprana, moderada a grave, en adultos, que no han recibido previamente Metotrexato, para reducir signos y síntomas, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física”, puesto que el estado del arte recomienda las alternativas al metotrexato en la indicación propuesta solamente cuando hay resistencia o intolerancia al mismo y no se logran resultados con ajustes de dosis.

3.2.4.2. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 2017185960
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solucion Inyectable

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor de proteosoma (PI) y un agente inmunomodulador (imid) o que son doblemente refractarios a PI e IMID.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex. Monitoree a dichos pacientes durante toda la infusión y el periodo posterior a la infusión.





La mayoría (91%) de las irrs ocurrió en la primera infusión. siete por ciento de los pacientes tuvo una irr en más de una infusión. los síntomas incluyeron de manera predominante (5%) congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náusea, y fueron de leves a moderados en gravedad. también se reportaron irrs graves (4%) incluyendo broncoespasmo (1.3%), hipertensión (1.3%), hipoxia (0.6%).

Medique previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de irrs antes del tratamiento con darzalex. Interrumpa la infusión de darzalex para las irrs de cualquier gravedad. Instituya manejo médico/tratamiento de soporte para las irrs según sea necesario. Reduzca la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión.

Para la prevención de las irrs demoradas, administre corticosteroides orales a todos los pacientes durante el primer y el segundo día después de todas las infusiones. Adicionalmente, considere el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de trastorno pulmonar obstructivo para manejar las complicaciones respiratorias si estas llegaran a ocurrir.

Descontinúe de manera permanentemente la terapia con darzalex en el caso de irrs que amenacen la vida.

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (rbc) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. la prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

En el caso de una transfusión planificada, notifique a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con análisis serológicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007149 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.4.1 con





el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto versión 06 Noviembre 2017
- Información Para Prescribir versión 06 Noviembre 2017

Nueva dosificación:

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Esquema de dosificación en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (régimenes de dosificación de ciclos de 6 semanas) para pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de Darzalex™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la Tabla 1.

Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el





esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™, ver sección Estudios clínicos.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Monoterapia y terapia de combinación con regímenes cíclicos de 4 semanas

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la tabla 2:

Tabla 2: Esquema de dosificación para la monoterapia con Darzalex™ y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalex™.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalex™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del





régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalextm cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalextm (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalextm.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalextm, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Administración



Darzalextm es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de Darzalextm se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de Darzalextm

a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión.

b Un volumen de dilución de 500 mL solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión durante las primeras 3 horas de la primera infusión. De lo contrario, continuar usando un volumen de dilución de 1000 mL y las instrucciones para la primera infusión.

c Usar una velocidad inicial modificada para las infusiones subsiguientes (es decir, a partir de la tercera infusión en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante una velocidad de infusión final de ≥ 100 mL/h en las primeras dos infusiones. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso para la segunda infusión.

Nueva indicación:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.





Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Inserto versión 06 Noviembre 2017**
- **Información Para Prescribir versión 06 Noviembre 2017**

Nueva dosificación:

Vía intravenosa

Darzalex™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Esquema de dosificación en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de dosificación de ciclos de 6 semanas) para pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es de Darzalex™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la Tabla 1.





Tabla 1: Esquema de dosificación de Darzalex™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con Darzalex™, ver sección Estudios clínicos.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Monoterapia y terapia de combinación con regímenes cíclicos de 4 semanas

La dosis recomendada es de 16 mg/kg de peso corporal de Darzalex™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la tabla 2:

Tabla 2: Esquema de dosificación para la monoterapia con Darzalex™ y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Tabla 2: Esquema de dosificación para la monoterapia con DARZALEX™ y en combinación con regimenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25





Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con Darzalex™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Terapia de combinación con regímenes cíclicos de 3 semanas

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación en la Tabla 3:

Tabla 3: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación cíclicos de 3 semanas

Tabla 3: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación cíclicos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica. Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI's a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de Darzalex™:



- **Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)**

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de Darzalextm.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de Darzalextm y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de Darzalextm cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- **Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).**
- **Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).**

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de Darzalextm (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de Darzalextm.



Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de Darzalextm, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Administración

Darzalextm es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de Darzalextm se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 4 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.





Tabla 4: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™

	Volumen de dilución	Velocidad inicial de infusión (primera hora)	Incrementos de la velocidad de infusión ^a	Velocidad máxima de infusión
Primera infusión	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Segunda infusión^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes^c	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión.

b Un volumen de dilución de 500 mL solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión durante las primeras 3 horas de la primera infusión. De lo contrario, continuar usando un volumen de dilución de 1000 mL y las instrucciones para la primera infusión.

c Usar una velocidad inicial modificada para las infusiones subsiguientes (es decir, a partir de la tercera infusión en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante una velocidad de infusión final de ≥ 100 mL/h en las primeras dos infusiones. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso para la segunda infusión.

Nueva indicación:

- **En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**
- **En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.**
- **En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.**





Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

3.2.4.3. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20181185912
Fecha : 12/09/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:
Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:
Solución para infusión

Indicaciones:

Melanoma:

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un mayor o igual al 50% de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con nsclc, cuyos tumores expresan pd-l1 con un mayor o igual al 1% ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial





Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

En cuanto a la indicación para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o carcinoma urotelial metastásico, que no son elegibles para tratamiento con quimioterapia que contiene cisplatino, la sala considera que el estudio keynote-052 no finalizado de un solo brazo no es evidencia suficiente para soportarla.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones EGFR o ALK.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.





Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas.

Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda.

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas.

Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda.

Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.





Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda.

Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda [ver reacciones adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).





Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillan-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.





Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona en dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda [ver dosis y administración (2.1)]. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización pd-l1, en modelos murinos de embarazo, altera la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, en base a su mecanismo de acción, que la administración de keytruda durante el embarazo podría causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o muerte fetal. Se sabe que la igg4 humana (inmunoglobulina) cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una igg4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Keytruda no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con keytruda y al menos durante 4 meses después de la última dosis de keytruda.

Madres lactantes

Se desconoce si keytruda es secretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o suspender keytruda, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de keytruda para la madre.





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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 072018B
- Información para prescribir versión 072018B

Nueva dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No

Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de los agentes de quimioterapia administrados en combinación.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
---------------------	-----------	--------------------------





Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente





	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe descontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.





- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática





No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas indicaciones:

keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico / avanzado, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de





Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis





inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).





Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con





Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las





reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+





meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3*	Todos los Grados (%)	Grado 3*
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en Keynote-





002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel





(Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en Keynote-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en Keynote-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en Keynote-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)





Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 072018B**
- **Información para prescribir versión 072018B**

Nueva dosificación:



General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No

Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia, Keytruda debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de los agentes de quimioterapia administrados en combinación.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente





Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente





Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe discontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución





de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas indicaciones:

keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.





Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico / avanzado, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.





Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y





descontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.



Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD despues del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio





como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente





Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango



8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en Keynote-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en Keynote-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con





Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)





Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en Keynote-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en Keynote-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en Keynote-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03





Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

3.2.4.4. FLUARIX TETRA

Expediente : 20081484
Radicado : 20181025589 / 20181180956
Fecha : 06/09/2018
Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada (1 dosis) por 0,5 ml contiene virus fraccionado inactivado monovalente: a h1/n1 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente b/equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: b/ equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Fluarix tetra es indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos a y b del virus de la gripe incluido en la vacuna.

Contraindicaciones: Fluarix tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de fluarix tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008587 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS 02/IPI 09 (SH) (Noviembre 2017)

Nueva Dosificación:

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml.

Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses de edad.

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular)

Nuevo Grupo Etario:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Indicaciones:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra en los diferentes grupos de edad se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:





Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio clínico con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos de ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareos ¹	Poco frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	Frecuente
Sudoración ²	Frecuente
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia	Frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²	Frecuente
Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹	Poco frecuente

¹ Informada como reacción adversa no solicitada

² Informada en ensayos previos de Fluarix

Niños de 6 meses a < 18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenia y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.

Un estudio inscribió a niños de 3 a < 18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio inscribió niños de 6 a < 36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012)

Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a < 36 meses	3 a < 6 años	6 a < 18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C





Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 de la SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2., en cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas de la Comisión Revisora ratifica la aprobación para el producto de la referencia.

Adicionalmente, considera que el interesado debe allegar al grupo de farmacovigilancia el PSUR con los nuevos datos en la población de 6 a 35 meses y el comportamiento del evento adverso relacionado con la disminución del apetito.

3.2.4.5. STELARA® 45 mg/ 0.5 mL

Expediente : 20009810
 Radicado : 2017118802 / 20181183901
 Fecha : 10/08/2018
 Interesado : Janssen Cilag S.A.





Composición: Cada frasco ampolla o cada Jeringa prellenada contienen 45mg de Ustekinumab.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

- En pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave que son candidatos para fototerapia o tratamiento sistémico.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (psa) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos (dmard) no ha sido adecuada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia y en menores de 18 años. Infecciones

- Stelara® es un inmunosupresor selectivo y puede aumentar potencialmente el riesgo de infecciones y de infecciones reactivas latentes.
- En estudios clínicos se han observado infecciones bacteriales, micóticas y virales graves en pacientes que reciben stelara®.
- Stelara® no debe administrarse en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución con el uso de stelara® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes.
- Antes de iniciar el tratamiento con stelara®, se debe evaluar a los pacientes en caso de tuberculosis. No se debe administrar stelara® en pacientes con tuberculosis activa. Antes de administrar stelara®, se debe iniciar el tratamiento contra la infección latente de tuberculosis. Asimismo, se debe considerar el tratamiento contra la tuberculosis antes de stelara® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuyo curso de tratamiento adecuado no pueda ser confirmado. Se debe monitorear de cerca de los pacientes que reciben stelara® en caso de signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe indicar a los pacientes que, en caso de signos o síntomas que sugieran la presencia de una infección, acudan al médico. Si un paciente presenta una infección seria, se le debe monitorear de cerca y se no se debe administrar stelara® hasta que ceda la infección.

Malignidades reacciones de hipersensibilidad inmunizaciones inmunosupresión poblaciones especiales: uso geriátrico insuficiencia hepática insuficiencia renal. Advertencia: en pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa





pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión Agosto 04 de 2017
- Información para prescribir versión Agosto 04 de 2017

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007129 emitido mediante Acta No. 04 de 2018, numeral 3.2.4.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

- En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados por el interesado frente al concepto del Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser la siguientes:

Nuevas indicaciones:





- En pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a, otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada

Adicionalmente, se recomienda aprobar el inserto versión Agosto 04 de 2017 y la información para prescribir versión Agosto 04 de 2017.

3.2.7. NUEVA CONCENTRACIÓN

3.2.7.1 SOMAVERT 10mg SOMAVERT 15mg

Expediente : 20150502
 Radicado : 20181177103
 Fecha : 31/08/2018
 Interesado : Pfizer S.A.S
 Fabricante : Pfizer manufacturing Belgium NV

Composición:
 Cada vial contiene 10 mg de Pegvisomant
 Cada vial contiene 15 mg de Pegvisomant

Forma farmacéutica:
 Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:
 Tratamiento de pacientes con acromegalia que no hayan respondido adecuadamente al tratamiento quirúrgico y/o radioterapia previa. El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de IGF-I séricos.

Contraindicaciones:
 El pegvisomant está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Pacientes con insuficiencia Hepática y/o Renal.





Precauciones y advertencias:

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Antes del inicio de pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [(alanina aminotransferasa sérica (ALT, por sus siglas en ingles), aspartato aminotransferasa (AST, por sus siglas en ingles), bilirrubina total sérica (TBIL, por sus siglas en ingles) y fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés)]. con respecto al inicio de pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control de pruebas hepáticas mientras se está en tratamiento con pegvisomant, consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones para el inicio del tratamiento con Pegvisomant en base a las pruebas hepáticas basales y para el control periódico de las pruebas hepáticas durante el tratamiento con Pegvisomant

Niveles basales PH	Recomendaciones
Normal	<ul style="list-style-type: none"> Se puede tratar con pegvisomant. Las concentraciones séricas de ALT y AST deben ser monitoreadas en intervalos de 4 a 6 semanas por los primeros 6 meses de tratamiento con pegvisomant, o en cualquier momento en pacientes que muestren síntomas que sugieran hepatitis.
Elevado, pero menor o igual a 3 veces ULN	Se puede tratar con pegvisomant; sin embargo, se debe monitorear PH mensualmente por lo menos 1 año después del inicio de la terapia y posteriormente dos veces al año por el siguiente año.
Mayor que 3 veces ULN	<ul style="list-style-type: none"> No realizar tratamiento con pegvisomant hasta realizar un estudio exhaustivo que establezca la causa de la disfunción hepática del paciente. Determinar si hay colelitiasis o coledocolitiasis, especialmente en pacientes con antecedentes de terapia previa con análogos de la somatostatina. Con base en el estudio, considere iniciar la terapia con pegvisomant. Si la decisión es tratar al paciente, PH y los síntomas clínicos deben ser monitoreados de manera muy cercana.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato transaminasa; PH=Pruebas Hepáticas; ULN=Límite superior normal.





El pegvisomant no reduce el tamaño de tumores hipofisarios que segregan hormona del crecimiento. Todos los pacientes que tienen estos tumores deben someterse a vigilancia periódica para detectar el posible crecimiento del tumor.

No se debe iniciar o continuar el pegvisomant si hay presencia de signos de enfermedad hepática, antes de comenzar una amplia evaluación de la función hepática.

El pegvisomant hace reacción cruzada con pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento en suero, lo cual da lugar a que se sobreestimen los niveles de la hormona del crecimiento. Además, el tratamiento con pegvisomant se traduce en una elevación de los niveles de la hormona del crecimiento. Por tanto, no se pueden usar los niveles séricos de la hormona del crecimiento para evaluar el tratamiento con pegvisomant. Antes bien, los niveles séricos de IGF-I deberán ser vigilados y mantenidos dentro del intervalo normal ajustado para la edad mediante el ajuste de la dosis de pegvisomant.

El pegvisomant es un potente antagonista de la hormona del crecimiento. Hay que establecer una estrecha vigilancia de los signos y síntomas clínicos de un estado de deficiencia de la hormona del crecimiento durante el tratamiento con pegvisomant, incluso en pacientes que tienen niveles séricos elevados de la hormona del crecimiento.

Durante el tratamiento con pegvisomant, los pacientes que reciben terapia antidiabética pueden necesitar que se les reduzcan sus dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales porque el pegvisomant aumenta la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de la sección 4.8 se enumeran en la tabla de abajo según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA, por sus siglas en Inglés) en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada SOC. Las frecuencias y categorías se calcularon con base en la incidencia reportada en todas las causalidades de eventos adversos (EAs) y con evaluaciones de laboratorio de un conjunto de datos de estudios clínicos combinado de 550 sujetos que recibieron pegvisomant para el tratamiento de la acromegalia en 15 estudios controlados, no controlados, y de extensión.





Las clasificaciones de frecuencia aplicadas están de acuerdo con las convenciones III y V del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y el documento de la Comisión Europea "Una Guía sobre el Resumen de las Características del Producto (RCP)" (de fecha septiembre de 2009) de la siguiente manera: Muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$); Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); Poco frecuentes $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); Raras $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ($\geq 0.01\%$ y $< 0,1\%$); Muy raras $< 1/10000$ ($< 0,01\%$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles) . Las RAMs identificados durante las actividades posteriores a la comercialización están marcados con un asterisco (*).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas

Clasificación por órganos y sistemas.	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Influenza, infección, sinusitis.
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica*, reacción anafilactoide*, Hipersensibilidad al medicamento*.
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, parestesia.
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Laringoespasma*
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema*, Urticaria*, Eritema*, Erupción cutánea*, Prurito*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la espalda
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Dolor, reacción en el sitio de inyección ^a , Dolor en el pecho, edema periférico, hipertrofia en el sitio de inyección.
Investigaciones	Prueba de función hepática anormal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Lesión

*RAM detectada post-comercialización

^a Incluyendo hipersensibilidad en el sitio de inyección

La aparición de bajos títulos aislados de anticuerpos contra la hormona del crecimiento se observó en 16,9% de los pacientes tratados con pegvisomant. Se desconoce el significado clínico de estos anticuerpos.





RAM Posteriores a la comercialización

Reacciones sistémicas de hipersensibilidad: incluyendo reacciones Anafilácticas/Anafilactoides, Laringoespasma, Angioedema, Reacciones cutáneas generalizadas (Exantema, Eritema, Prurito, Urticaria); algunos pacientes requieren hospitalización. Los síntomas no reaparecieron en todos los pacientes al reanudarse la administración.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción. Se debe considerar si se continúa el tratamiento con análogos de la somatostatina. El uso de pegvisomant en combinación con otros productos medicinales para el tratamiento de la acromegalia no se ha investigado de forma extensa.

Los pacientes que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales pueden necesitar que se les reduzca la dosis de estas sustancias activas a causa del efecto del pegvisomant sobre la sensibilidad a la insulina Interacciones con opiáceos.

El pegvisomant guarda una significativa similitud estructural con la hormona del crecimiento lo cual hace que presente reacción cruzada con las pruebas comercialmente disponibles para la determinación de la hormona del crecimiento. Dado que las concentraciones séricas de dosis terapéuticamente efectivas de pegvisomant en general son de 100 a 1000 veces más altas que las concentraciones séricas reales de la hormona del crecimiento que se ven en los acromegálicos, las mediciones de las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento serán informadas de forma espuria en las pruebas comercialmente disponibles para determinar la hormona del crecimiento. Por esta razón, se deberá vigilar o ajustar el tratamiento con pegvisomant con base en las concentraciones séricas de la hormona del crecimiento informadas por estas determinaciones.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Previo al inicio de la terapia con pegvisomant, los pacientes deben tener una evaluación de los niveles basales de pruebas hepáticas [alanina aminotransferasa sérica (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina sérica total (TBIL) y fosfatasa alcalina (ALP)]. Para recomendaciones sobre el inicio de la terapia con pegvisomant basado en pruebas hepáticas basales y recomendaciones para el control





de pruebas hepáticas mientras está en pegvisomant, consulte la Tabla 1 en Advertencias y precauciones especiales de uso.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I antes de iniciar la terapia. Administre una dosis de carga de 40 u 80 mg de pegvisomant bajo supervisión médica. A partir de ese momento, el paciente debe comenzar inyecciones subcutáneas diarias de 10 mg de pegvisomant. El sitio de inyección debe rotarse diariamente para ayudar a prevenir la lipohipertrofia.

Realice pruebas de niveles séricos de IGF-I cada 4 a 6 semanas y realice ajustes de dosis apropiados en incrementos de 5 mg / día para mantener el nivel sérico de IGF-I dentro del rango normal ajustado por edad y aliviar los signos y síntomas de la acromegalia. La dosis máxima no debe exceder 30 mg / día.

Para reconstituir el pegvisomant, inyecte 1 mL del diluyente proporcionado en el empaque (agua estéril para inyección) dentro del vial de pegvisomant en polvo, dirigiendo el chorro de líquido contra la pared del vial. Sostenga el vial entre las palmas de las dos manos y hágalo girar suavemente hasta que se disuelva el polvo. **NO AGITE EL VIAL**, porque esto puede ocasionar la desnaturalización del pegvisomant. Después de la reconstitución, cada vial contiene 10 o 15 mg de pegvisomant en 1 mL de solución. La solución debe estar transparente después de la reconstitución. Si la solución está turbia o contiene partículas, no la inyecte. Sólo se debe administrar una dosis de cada vial, y la solución se debe dar lo más pronto como posible después de la reconstitución (no deben pasar más de 6 horas).

Ancianos

No se necesita hacer ajustes de la dosis.

Niños

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en niños.

Pacientes con deterioro de las funciones hepática o renal

No se han establecido la seguridad y la efectividad del pegvisomant en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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
- Inseto versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0
- Información para rprescribir versión CDSv 8.0_18Jul2018_v1.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión del riesgo la Sala considera que el interesado debe:

- Incluir en precauciones y advertencias: **Uso de doble método anticonceptivo. Lipohipertrofia e hipersensibilidad sistémica cuando se reinicia la terapia. Acorde a la información de seguridad para el producto, consignada en otras agencias de referencia internacional.**
- Incluir en reacciones adversas: **Reacciones adversas de trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos del metabolismo y la nutrición, trastornos psiquiátricos, trastornos oculares, trastornos del oído y del laberinto, trastornos cardíacos, y trastornos renales y urinarios.**
- En interacciones: **Detallar la interacción que se genera con los opiáceos (disminución o aumento del principio activo circulante).**
- incluir en actividades de farmacovigilancia: **Actividades de farmacovigilancia para el crecimiento de tumor pituitario.**
- En el inserto indicar que PH significa pruebas de función hepática.
- Incluir en las RAMS descritas la frecuencia para cada una de ellas
- En minimización de riesgos: **Verificar la inclusión en la etiqueta de la siguiente información: "Si usted es diabético, su médico puede necesitar ajustar la cantidad de insulina o de otros medicamentos que esté consumiendo. Debe avisar a su médico si ha utilizado previamente otros medicamentos para el tratamiento de la acromegalia o medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Efectos secundarios poco comunes: disminución de la glucosa en la sangre.", conforme lo descrito en PGR.**





- En el IPP: Describir los productos medicinales exceptuados, en incompatibilidades, toda vez que no existe en el documento la sección 6.6 referida.

Toda la información de seguridad previamente descrita debe incluirse en toda la infoamción y documentos relacionados con el producto.

Así mismo, la Sala considera que las indicaciones solicitadas deben ajustarse a las condiciones de los pacientes incluidos en los estudios clínicos presentados es decir: “En pacientes adultos con acromegalia que no hayan respondido de forma adecuada a tratamiento con cirugía y/o radiación y en los que un adecuado tratamiento médico con análogos de la somatostatina no haya normalizado las concentraciones del factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) o no haya sido tolerado”

3.2.6. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.2.6.1 PERGOVERIS®

Expediente : 20151041
Radicado : 20181185938
Fecha : 12/09/2018
Interesado : Merck S.A.

Composición:

Cada mL contiene 45.5 mcg de Folitropina alfa (r-hFSH) + 13.75 mcg de Lutropina alfa (r-hLH)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Pergoveris está indicado para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia grave de LH y FSH.

Contraindicaciones:

Pergoveris está contraindicado en pacientes con:

- Alergia a folitropina alfa y a lutropina alfa o a cualquiera de los excipientes de Pergoveris
- Tumores del hipotálamo o la hipófisis





- Ampliación de los ovarios o quistes en los ovarios de etiología desconocida
- Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida
- Carcinoma de útero, ovario o mamario

El uso de Pergoveris no está recomendado cuando no se pueda esperar una respuesta eficaz, como:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo, tumores fibroides uterinos incompatibles con el embarazo

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Gonadotropinas requiere un compromiso de tiempo por parte de los médicos y profesionales de la salud, así como la disponibilidad de instalaciones adecuadas de control. El uso seguro y eficaz de Pergoveris en las mujeres, requiere el control regular de la respuesta ovárica, por medio de ultrasonido, por si solo o preferiblemente en combinación con la medición de los niveles de estradiol en suero. Entre pacientes, puede haber un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH/LH; una respuesta baja a FSH/LH en algunas pacientes y una respuesta más exagerada en otras. Se debe administrar, la dosis efectiva más baja relacionada al objetivo del tratamiento.

La autoadministración de Pergoveris debe realizarse únicamente por aquellos pacientes que estén bien motivados, debidamente capacitados y que tengan acceso a asesoramiento de expertos.

La primera inyección de Pergoveris debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Porfiria

En pacientes con porfiria o antecedentes familiares de porfiria, Pergoveris puede aumentar el riesgo de ataque agudo. El tratamiento puede interrumpirse si hay un deterioro de la enfermedad o a la primera presentación de dicha condición.

Tratamiento en Mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, debe evaluarse apropiadamente, la infertilidad de la pareja. Previo al tratamiento, las pacientes también deben ser evaluadas para descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperprolactinemia y el tratamiento específico debe ser administrado.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)



Un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada es un cierto grado de hinchazón de los ovarios. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y se revierte sin tratamiento.

A diferencia de la hinchazón de los ovarios sin complicaciones, OHSS es una condición que puede manifestarse en diferentes grados crecientes de gravedad. Incluye una hinchazón de los ovarios pronunciada, un aumento de los esteroides sexuales en suero, y un aumento en la permeabilidad vascular, que puede resultar en una acumulación de fluidos en el peritoneo, pleural y raramente en las cavidades pericárdicas.

Manifestaciones leves de OHSS incluyen; dolor abdominal, malestar y distensión abdominal, e hinchazón de los ovarios. OHSS moderado, puede adicionalmente presentar náuseas, vómitos, evidencia de ascitis evaluado por ultrasonido y claramente la hinchazón de los ovarios.

OHSS grave, incluye, además, síntomas como una hinchazón grave de los ovarios, un aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar signos como hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio de los electrolitos, ascitis, derrame pleural, hidrotórax, o dificultad respiratoria aguda. Muy raramente, puede complicarse el OHSS grave, debido a una torsión de los ovarios o eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, accidente isquémico o infarto del miocardio.

Factores de riesgo independientes que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar OHSS incluyen: temprana edad, cuerpo de masa delgada, síndrome de ovarios poliquístico, aumento de dosis de gonadotropinas exógenas, altos niveles de estradiol absoluto o niveles de estradiol en suero en rápido aumento y episodios previos de OHSS, un gran número de folículos ováricos en desarrollo y un gran número de ovocitos recuperados durante los ciclos de ART.

La adherencia a la dosis y régimen de administración recomendados de Pergoveris y FSH pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. El seguimiento de los ciclos de estimulación por medio de ecografías, así como mediciones de estradiol son recomendados para identificar tempranamente factores de riesgo.

Hay evidencia que sugiere que la hCG desempeña un rol clave en la activación de OHSS y que el síndrome pueda ser más grave y más prolongado si se produce el embarazo. Por lo tanto, si se presentan síntomas de hiperestimulación ovárica, se recomienda que la hCG se suspenda y se le aconseja al paciente que no realice el





coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días. Como OHSS puede progresar rápidamente (dentro de las 24 horas) o durante varios días, para convertirse en un cuadro clínico grave, los pacientes deben ser seguidos durante al menos dos semanas después de la administración de hCG.

OHSS leve a moderado suele resolverse espontáneamente. Si se produce OHSS grave, se recomienda, si aún sigue en curso, que se interrumpa el tratamiento con gonadotropina, que el paciente sea hospitalizado y se inicie el tratamiento apropiado.

Embarazo Múltiple

Aumenta, la incidencia de embarazos múltiples, en pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, en comparación con la concepción natural. La mayoría de los casos, las concepciones múltiples resultan en gemelos. Los embarazos múltiples, especialmente de alto orden, conllevan un riesgo aumentado de resultados adversos maternos y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo de mayor orden, se recomienda monitoreo cuidadoso de la respuesta ovárica. En pacientes bajo procedimientos de ART, el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados, su calidad y la edad del paciente.

Pérdida de Embarazo

La incidencia de la pérdida del embarazo por aborto o aborto espontáneo es mayor en pacientes sometidas a estimulación folicular para inducir la ovulación, que en comparación con la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubéutica tienen riesgo de un embarazo ectópico, ya sea que el embarazo ocurra por concepción espontánea o con tratamientos de fertilidad. Se reportó que la prevalencia de un embarazo ectópico después de ART es mayor que en la población en general.

Neoplasmas del Sistema Reproductor

Ha habido casos de neoplasmas, tanto benignos como malignos, de los ovarios y otros del sistema reproductor, en mujeres que se han sometido a múltiples tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta el riesgo basal de estos tumores en mujeres infértiles.

Anomalías congénitas





La prevalencia de anomalías congénitas después de ART puede ser ligeramente superior a la concepción espontánea. Aunque no es claro si está relacionado a factores inherentes a la infertilidad de la pareja o los procedimientos de ART. En base a los datos generados durante los ensayos clínicos y datos posteriores a la comercialización, no hay evidencia de que el uso de gonadotropina aumente el riesgo de anomalías congénitas en los descendientes de los pacientes que reciban tratamientos de infertilidad.

Eventos tromboembólicos

En las mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo de eventos tromboembólicos generalmente conocidos, como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropina puede aumentar aún más el riesgo de empeoramiento o aparición de este tipo de eventos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropina deben sopesar los riesgos.

Sin embargo, cabe señalar que el embarazo en sí, así como también el OHSS, conllevan un riesgo de eventos tromboembólicos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, eficacia y farmacocinética de Pergoveris en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones aplican a la terminología más frecuente nombrada de acá en adelante:

Muy Frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$)

No frecuente ($\geq 1/1,000, < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Frecuencia no conocida (no puede ser estimada a partir de los datos obtenidos)

Trastornos del Sistema Inmune

Muy raro: Reacciones de alergia leves a graves, incluyendo reacciones anafilácticas y shock





Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuente: Dolor de Cabeza

Trastornos Vasculares

Muy raro: Tromboembólico, generalmente asociado a OHSS grave.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Muy raro: Exacerbación o empeoramiento de asma

Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Dolor Abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del Sistema Reproductor y de la Mama

Muy frecuentes: Quistes en los ovarios

Frecuentes: OHSS leve o moderada (incluyendo la sintomatología asociada), dolor en los senos, dolor pélvico

Poco frecuentes: OHSS grave (incluyendo la sintomatología asociada)

Raras: Complicación de OHSS grave

Trastornos Generales y Alteraciones en el lugar de Administración

Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Interacciones:

Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado, no debe ser administrada como mezcla con otros medicamentos en la misma inyección.

Pergoveris solución para inyección en Pen prellenado puede ser administrada concomitantemente con folitropina alfa en inyecciones separadas.

Vía de administración:

Subcutánea





Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Pergoveris debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Pergoveris debe administrarse por vía subcutánea. Se debe alternar diariamente el sitio de inyección.

En mujeres con deficiencia de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), el objetivo de la terapia con Pergoveris es desarrollar un único folículo de Graaf maduro a partir del cual se libera el ovocito, tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). Pergoveris debe ser administrado en ciclos de inyecciones diarias. El tratamiento puede comenzar en cualquier momento, debido a que estas pacientes son amenorreicas y tienen baja secreción de estrógeno endógeno.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual del paciente, evaluado por medio de una ecografía mediante el tamaño folicular y la respuesta estrogénica. El régimen de tratamiento comienza con la dosis recomendada de Pergoveris conteniendo 150 UI r-hFSH/75 UI r-hLH diarias.

La respuesta folicular puede ser insatisfactoria, si se administra menos de la dosis recomendada de Pergoveris, ya que la cantidad de lutropina alfa puede ser insuficiente.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que el Luveris® (lutropina alfa) en combinación con Gonal-F® (folitropina alfa), aumentan la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas. Si se considera apropiado un aumento de la dosis de FSH, el ajuste de dosis debería ser preferiblemente a intervalos de 7-14 días y preferiblemente con incrementos de 37.5-75 UI, utilizando Gonal-F® (folitropina alfa). Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado de hasta 5 semanas.

Cuando se obtenga una respuesta óptima, se debe administrar una sola inyección de 250 mcg de coriogonadotropina alfa (r-hCG) o de 5,000 UI a 10,000 UI de hCG, estas deben ser administradas entre 24-48 horas después de la última inyección de Pergoveris. Se le recomienda al paciente que realice el coito en el día de, y al día siguiente de la administración de r-hCG. Alternativamente, se puede realizar inseminación intrauterina (IU).

Se puede considerar el apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias después de la ovulación con actividad luteotrófica (LH/hCG), pueden dar lugar a un fallo prematuro del cuerpo lúteo.





Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse hCG.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS versión/ 4.0 - GRA2016-580-LABEL 02 Mayo 2016
- IFU (Instrucciones de uso) Código MC-4247-2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto a la información del plan de gestión del riesgo, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1 OCTAPLEX 500 UI

Expediente : 19989642
 Radicado : 2017115731 / 2017183823/ 20181191784
 Fecha : 15/12/2017
 Interesado : Biospifar S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 02 de 2018, numeral 3.2.3.16, teniendo en cuenta que la indicación solicitada fue la siguiente y no como allí aparece:
 Indicación solicitada:





Indicaciones: Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.

CONCEPTO: Revisada la Documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.16., en el sentido de indicar que las indicaciones son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Indicación: Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.

3.4.2 GAZYVA®

Expediente : 20065694
Radicado : 20181205634
Fecha : 05/10/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial de 40 mL contiene 1000mg de Obinutuzumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.4.2 en el sentido de que el producto Gazyva® tiene una indicación adicional a las mencionadas, la cual es:

Linfoma folicular

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Rituximab o con un régimen que contuviera Rituximab o después del mismo

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





Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.2., en el sentido de indicar que las indicaciones son las siguientes y no como aparece en el acta mencionada:

- Leucemia linfocítica crónica

Gazyva en combinación con clorambucilo está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) no tratada previamente.

- Linfoma folicular

Gazyva® en combinación con quimioterapia, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en estadio III o IV, o enfermedad voluminosa en estadio II (definida como diámetro tumoral mayor o igual que 7 centímetros) ECOG 0-1 que no han sido tratados previamente.

Gazyva en combinación con bendamustina, seguido por el tratamiento de mantenimiento con Gazyva, está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma folicular (LF) que no han respondido o han sufrido una progresión de la enfermedad durante el tratamiento con Rituximab o con un régimen que contuviera Rituximab o después del mismo.

3.4.3 TAFINLAR

Radicado : 20181226764
Fecha : 02/11/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en el Acta No. 14 de 2018, numerales 3.1.2.6 y 3.1.2.7 con el fin de que se rectifique la indicación aprobada para el tratamiento adyuvante del melanoma de la siguiente manera:

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III, con mutación BRAF V600, ECOG0-1, y tras la resección completa de la enfermedad.





CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser como se encuentra a continuación y no como están en el Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.6.:

Nuevas indicaciones:

Melanoma irresecable o metastásico

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Dabrafenib en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E.

Tratamiento adyuvante del melanoma

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después DE la resección completa.

3.4.4 VICTOZA® 6mg/mL

Radicado : 20181225835
 Fecha : 01/11/2018
 Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No 12 de 2018, numeral 3.4.4.

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras





medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser como se encuentra a continuación y no como están en el Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.4.:

Nuevas Indicaciones:

Liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

- Tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Siendo las 16:00 del día 27 de Noviembre de 2018, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB





MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

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

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 17 de 2018 SEMNNIMB

Página 180 de 180

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

