



**COMISIÓN REVISORA**

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

**ACTA No. 06 de 2023**

**SESIÓN EXTRAORDINARIAS 2 DE JUNIO DE 2023  
SESIONES ORDINARIA 5, 6 y 7 DE JUNIO DE 2023**

***La presente Acta incluye trámites que corresponden a priorizados por  
desabastecimiento y en riesgo de desabastecimiento.***

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**

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

Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Jenny Patricia Clavijo Rojas  
José Julián López Gutiérrez  
Manuel Javier Torres Sánchez  
Andrey Forero Espinosa  
William Saza Londoño  
Erwin Guzmán Aurela  
Claudia Yaneth Niño Cordero  
Luis Guillermo Restrepo Vélez



Invitados:

Nayive Rodríguez Rodríguez  
Grupo Farmacovigilancia-DMPB

Secretaria SEMNNIMB  
Gicel Karina López González

## **2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**

Acta No. 01 de 2023 Conjunta SEMNNIMB - SEM

## **3. TEMAS A TRATAR**

- 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
- 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
  - 3.3.3. Nueva concentración**
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
  - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
- 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

## **3. TEMAS A TRATAR**

### **3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**

#### **3.2.1. SK ALBUMIN 20% INJECTION**

Expediente : 20214734  
Radicado : 20211230130 / 20221104731  
Fecha : 03/06/2022  
Interesado : Parexel International Colombia S.A.S

Composición:

Cada 100 mL contiene 20 g de Albumina Sérica Humana

Forma farmacéutica: Solución inyectable



**Indicaciones:**

Hipoalbuminemia causada por la pérdida de albúmina (quemadura, síndrome nefrótico, etc.), disfunción de la síntesis de albúmina (cirrosis hepática, etc.) y choque hemorrágico

**Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a este medicamento y a sus componentes

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias:**

Dado que este medicamento se produce a partir de plasma sanguíneo humano, con el nivel actual de la tecnología científica, no se puede excluir el riesgo de infección por virus de transmisión hemática u otros tipos de agentes infecciosos (teóricamente la ECJ). En consecuencia, se recomienda a los pacientes hemofílicos o con funciones inmunitarias muy bajas la vacunación adecuada, como la vacuna contra la hepatitis A. Al administrar el medicamento, los médicos deben vigilar periódicamente cualquier signo de infección. Dado que la sangre humana se utiliza como fuente del medicamento, no se puede excluir totalmente la posibilidad de infección. Por este motivo, los médicos deben explicar plenamente los riesgos y minimizar la administración a los pacientes después de una cuidadosa revisión de su condición.

**Precauciones**

- 1) Pacientes con trastornos cardíacos (la carga cardíaca podría incrementar debido al aumento del volumen plasmático circulante)
- 2) Pacientes con exceso de volumen plasmático circulante (las infusiones rápidas podrían provocar alteraciones circulatorias como sobrecarga cardíaca y edema pulmonar)
- 3) Pacientes con anemia hemolítica o hemorrágica (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, pueden producirse respuestas sistémicas agudas junto con pirexia y anemia aguda grave).
- 4) Pacientes inmunodeficientes o inmunocomprometidos. (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, puede producirse una anemia prolongada).

**Reacciones adversas:**

- 1) Hipersensibilidad: los síntomas incluyen pirexia, sofocos y urticaria, etc.
- 2) Choque: Podría causar choque, por lo tanto, si se observan síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, hipotensión, acrotismo, cianosis, etc., los pacientes deben



ser monitorizados e inmediatamente interrumpir la administración y aplicar el tratamiento adecuado.

3) Se pueden experimentar otros síntomas como: escalofríos, lumbago, etc.

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SK Albumin 20% Injection 125-375mL por día, equivalente a la albúmina sérica humana 25-75g, debe administrarse por infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa lenta. La velocidad de infusión recomendada es de 2- 4ml/min. Se puede diluir con glucosa al 5% o con cloruro sódico al 0.9% cuando sea necesario.

La dosis puede ajustarse en función del peso corporal, la edad y los síntomas.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión IN1N\_6801\_01, allegado mediante radicado No. 20221104731

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que la información presentada como soporte clínico incluye estudios de vieja data, entre ellos una revisión sistemática sobre la administración de albúmina en pacientes críticamente enfermos (Cochrane Injuries group, BMJ 1998;317:235–40), en el que se concluye sobre ausencia de evidencia de la utilidad de la albúmina en pacientes con hipovolemia, quemaduras o hipoalbuminemia, pero con resultados que sugieren mortalidad. La Sala solicita allegar información clínica actualizada sobre la utilidad de la albúmina en las indicaciones propuestas.



Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

**3.2.2. LIV-GAMMA® SN INJECTION INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL 50MG SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN**

Expediente : 20218803  
Radicado : 20211285061 / 20221237838  
Fecha : 18/11/2022  
Interesado : RB Pharmaceutical S.A.S.

Composición:

Inmunoglobulina G Humana Normal 50mg

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia

Púrpura trombocitopénica idiopática (en pacientes que no responden a otros medicamentos, con alto riesgo de hemorragia y que necesitan un control temporal de episodios hemorrágicos, tal como procedimientos quirúrgicos o partos)

Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía desmielinizante subaguda)

Enfermedad de Kawasaki (para la prevención de complicaciones de la arteria coronaria)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de este medicamento

Pacientes con antecedentes de choque provocado por los componentes de este medicamento

Pacientes con hipersensibilidad a las inmunoglobulinas (especialmente pacientes con anticuerpos anti-IgA)

Precauciones y advertencias:

Advertencias



Dado que este medicamento se produce a partir de plasma sanguíneo humano, con el nivel actual de la tecnología científica, no se puede excluir el riesgo de infección por virus de transmisión hemática u otros tipos de agentes infecciosos (teóricamente la ECJ). En consecuencia, se recomienda a los pacientes hemofílicos o con funciones inmunitarias muy bajas la vacunación adecuada, como la vacuna contra la hepatitis A. Al administrar el medicamento, los médicos deben vigilar periódicamente cualquier signo de infección, ya que la sangre humana se utiliza como fuente del medicamento, por lo que no se puede excluir totalmente la posibilidad de infección. Por este motivo, los médicos deben explicar plenamente los riesgos y minimizar la administración a los pacientes después de una cuidadosa revisión de su condición.

El riesgo de trombosis debido a la administración no se puede excluir por completo, y podría presentarse independientemente del factor de riesgo y la vía de administración. En caso de pacientes con riesgo de trombosis (pacientes geriátricos, estado de inmovilidad a largo plazo, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, cateterización venosa central, hiperviscosidad y cardiopatía), debe administrarse cuidadosamente con la menor concentración a la menor velocidad de administración.

Además, el paciente debe beber suficiente agua antes de la administración. Después de la administración, se debe vigilar el estado del paciente y cualquier síntoma trombotico, incluyendo la evaluación de la viscosidad sanguínea del paciente.

#### Precauciones

Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) (puede presentarse hipersensibilidad en pacientes con anticuerpos anti IgA)

Pacientes con insuficiencia renal (Existe el riesgo de que este medicamento agrave la función renal)

Pacientes con anemia hemolítica o hemorrágica (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, pueden presentarse respuestas sistémicas agudas junto con pirexia y anemia aguda grave)

Pacientes inmunodeficientes o inmunocomprometidos (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, puede presentarse anemia prolongada)

Pacientes con trastornos cerebrales/cardiovasculares con antecedentes de dichas enfermedades (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas enfermedades, el medicamento podría causar trombosis tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)





Pacientes con alta posibilidad de presentar tromboembolismo (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas enfermedades, el medicamento podría causar tromboembolismo tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)

Pacientes con función cardíaca disminuida (una dosis elevada podría desencadenar o empeorar la insuficiencia cardíaca)

Reacciones adversas:

Choque: Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5ml de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

Reacciones a la infusión: Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Liv-Gamma SN Injection fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

Sistema circulatorio: Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia)

Hígado: Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

Riñón: Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

Sistema nervioso central: Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.



**Sistema sanguíneo:** El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.

**Otros:** Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

**Interacciones:**

Dado que este medicamento inyectado a los pacientes puede perjudicar la eficacia de las vacunas atenuadas (es decir, vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola, la varicela, etc.), la vacunación debe posponerse al menos 3 meses después de la administración. En caso de que el medicamento se haya administrado a los 14 días después de la vacunación, se recomienda volver a vacunarse al menos 3 meses después de la administración del medicamento. Además, en los casos de vacunación después del tratamiento con dosis altas (más de 200 mg/kg) en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki, en teoría, la vacunación con virus atenuados debe posponerse más de 6 meses. (En caso de bajo riesgo de infección por sarampión, la vacunación contra el sarampión debe posponerse más de 11 meses)

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

**Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia**

La dosis recomendada es de 200-600 mg/kg como dosis única cada tres o cuatro semanas mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

**Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves.**

La dosis recomendada es de 2,500 a 5,000 mg/kg en adultos y de 50 a 150 mg/kg en pacientes pediátricos como dosis única mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

**Púrpura trombocitopénica idiopática**

La dosis recomendada es de 200-400 mg/kg/día. Si los síntomas no mejoran en un plazo de cinco días de tratamiento, interrumpir el medicamento.

**4. Síndrome de Guillain-Barré**

La dosis recomendada es de 400 mg/kg/día durante cinco días.

**Enfermedad de Kawasaki**





Liv-Gamma SN Injection debe administrarse vía intravenosa por goteo.

Hay dos programas de tratamiento alternativos:

- 400 mg/kg/día durante cinco días
- 2,000 mg/kg como dosis única

Dependiendo de las situaciones clínicas, se puede considerar el ajuste de la dosis.

Se recomienda iniciar la administración a los siete días después de la manifestación de la enfermedad de Kawasaki. En caso de que se administre una dosis de 2,000 mg/kg, se recomienda la siguiente velocidad de infusión, pero también se recomienda la infusión durante 12 horas por goteo intravenoso.

Velocidad de infusión

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01-0.02 ml/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 1.2 ml/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 ml/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.

Condición de venta: Venta con formula medica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007831 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.2.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

- Evaluación farmacológica  
Inserto Versión IN3G\_6801\_01

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria al Auto No. 2022007831 emitido mediante Acta No. 08 de 2022 numeral 3.2.2 SEMNNIMB., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Inmunoglobulina G Humana Normal 50mg**

**Forma farmacéutica: Solución Inyectable**



**Indicaciones:**

- o **Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:**
  - § Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
  - § Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)\* o un nivel sérico de <4 g/l: (\*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica).
  - § Síndrome de Wiskot-Aldrich
  - § Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
  - § Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
  - § Después de trasplante de médula ósea
- o **Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:**
  - § Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
  - § Síndrome de Guillain Barré.
  - § Enfermedad de Kawasaki.
  - § Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
  - § Neuropatía motora multifocal (MMN).

**Contraindicaciones:**

**Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de este medicamento**

**Pacientes con antecedentes de choque provocado por los componentes de este medicamento**

**Pacientes con hipersensibilidad a las inmunoglobulinas (especialmente pacientes con anticuerpos anti-IgA)**

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias**

**Dado que este medicamento se produce a partir de plasma sanguíneo humano, con el nivel actual de la tecnología científica, no se puede excluir el riesgo de infección por virus de transmisión hemática u otros tipos de agentes infecciosos (teóricamente**



la ECJ). En consecuencia, se recomienda a los pacientes hemofílicos o con funciones inmunitarias muy bajas la vacunación adecuada, como la vacuna contra la hepatitis A. Al administrar el medicamento, los médicos deben vigilar periódicamente cualquier signo de infección, ya que la sangre humana se utiliza como fuente del medicamento, por lo que no se puede excluir totalmente la posibilidad de infección. Por este motivo, los médicos deben explicar plenamente los riesgos y minimizar la administración a los pacientes después de una cuidadosa revisión de su condición.

El riesgo de trombosis debido a la administración no se puede excluir por completo, y podría presentarse independientemente del factor de riesgo y la vía de administración. En caso de pacientes con riesgo de trombosis (pacientes geriátricos, estado de inmovilidad a largo plazo, estados de hipercoagulabilidad, antecedentes de trombosis venosa o arterial, uso de estrógenos, cateterización venosa central, hiperviscosidad y cardiopatía), debe administrarse cuidadosamente con la menor concentración a la menor velocidad de administración. Además, el paciente debe beber suficiente agua antes de la administración. Después de la administración, se debe vigilar el estado del paciente y cualquier síntoma trombotico, incluyendo la evaluación de la viscosidad sanguínea del paciente.

#### **Precauciones**

**Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) (puede presentarse hipersensibilidad en pacientes con anticuerpos anti IgA)**

**Pacientes con insuficiencia renal (Existe el riesgo de que este medicamento agrave la función renal)**

**Pacientes con anemia hemolítica o hemorrágica (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, pueden presentarse respuestas sistémicas agudas junto con pirexia y anemia aguda grave)**

**Pacientes inmunodeficientes o inmunocomprometidos (Existe la posibilidad de infección por parvovirus humano B19. En caso de infección, puede presentarse anemia prolongada)**

**Pacientes con trastornos cerebrales/cardiovasculares con antecedentes de dichas enfermedades (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas enfermedades, el medicamento podría causar trombosis tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)**

**Pacientes con alta posibilidad de presentar tromboembolismo (En el caso de pacientes geriátricos o los que padecen cardiopatías isquémicas, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, lesiones vasculares o antecedentes de dichas**



enfermedades, el medicamento podría causar tromboembolismo tal como infarto cerebral o infarto de miocardio debido al aumento de la viscosidad sanguínea provocada por una dosis elevada)

**Pacientes con función cardiaca disminuida (una dosis elevada podría desencadenar o empeorar la insuficiencia cardiaca)**

**Reacciones adversas:**

**Choque:** Los pacientes pueden presentar síntomas de choque. Cuando se observen síntomas como disnea, sibilancias, dolor torácico, disminución de la tensión arterial y acrotismo, suspender inmediatamente la administración y aplicar un tratamiento adecuado como 0.1-0.5ml de epinefrina (1:1,000) o cortisona.

**Reacciones a la infusión:** Algunas reacciones adversas (por ejemplo, cefalea, eritema, escalofríos, mialgia, sibilancias, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. En un estudio clínico de intervención realizado en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (n=37), las reacciones a la infusión a las 72 horas siguientes a la administración de Liv-Gamma SN Injection fueron cefalea (13 casos), mialgia (8 casos), mareo (5 casos), pirexia (3 casos), urticaria (3 casos), náuseas (3 casos), fatiga (2 casos), prurito (2 casos), etc.

**Sistema circulatorio:** Una infusión rápida podría reducir la tensión arterial. (Se debe prestar atención a los pacientes con hipo y agammaglobulinemia)

**Hígado:** Los pacientes pueden presentar dishepatía e ictericia acompañada de un aumento notable de ALT/AST. Deben tomarse medidas adecuadas cuando se identifiquen anomalías con exámenes minuciosos.

**Riñón:** Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, los niveles de deshidratación se deben identificar antes de la administración. Interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen síntomas como disminución de la masa urinaria, aumento de la creatinina y aumento del BUN. Además, en los pacientes con mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda, el volumen y la velocidad de infusión deben reducirse en la medida de lo posible.

**Sistema nervioso central:** Se han reportado casos de meningitis aséptica (rigidez de nuca, pirexia, cefalea, náuseas, vómitos o coma) debido a la infusión de dosis altas. En este caso, interrumpir la administración y tomar las medidas adecuadas cuando se observen dichos síntomas.

**Sistema sanguíneo:** El paciente debe ser vigilado cuidadosamente ya que la administración puede causar trombocitopenia. En los casos de trombocitopenia, se debe aplicar un tratamiento adecuado.



**Otros:** Se puede experimentar somnolencia, escalofríos, dolor torácico, lumbalgia, dolor de glúteos y ansiedad

**Interacciones:**

Dado que este medicamento inyectado a los pacientes puede perjudicar la eficacia de las vacunas atenuadas (es decir, vacuna contra el sarampión, las paperas, la rubeola, la varicela, etc.), la vacunación debe posponerse al menos 3 meses después de la administración. En caso de que el medicamento se haya administrado a los 14 días después de la vacunación, se recomienda volver a vacunarse al menos 3 meses después de la administración del medicamento. Además, en los casos de vacunación después del tratamiento con dosis altas (más de 200 mg/kg) en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática y enfermedad de Kawasaki, en teoría, la vacunación con virus atenuados debe posponerse más de 6 meses. (En caso de bajo riesgo de infección por sarampión, la vacunación contra el sarampión debe posponerse más de 11 meses)

**Vía de administración:** Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

**Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia**

La dosis recomendada es de 200-600 mg/kg como dosis única cada tres o cuatro semanas mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves.

La dosis recomendada es de 2,500 a 5,000 mg/kg en adultos y de 50 a 150 mg/kg en pacientes pediátricos como dosis única mediante infusión intravenosa por goteo o por inyección intravenosa directa.

**Púrpura trombocitopénica idiopática**

La dosis recomendada es de 200-400 mg/kg/día. Si los síntomas no mejoran en un plazo de cinco días de tratamiento, interrumpir el medicamento.

**4. Síndrome de Guillain-Barré**

La dosis recomendada es de 400 mg/kg/día durante cinco días.

**Enfermedad de Kawasaki**



**Liv-Gamma SN Injection debe administrarse vía intravenosa por goteo.**

**Hay dos programas de tratamiento alternativos:**

- **400 mg/kg/día durante cinco días**
- **2,000 mg/kg como dosis única**

**Dependiendo de las situaciones clínicas, se puede considerar el ajuste de la dosis.**

**Se recomienda iniciar la administración a los siete días después de la manifestación de la enfermedad de Kawasaki. En caso de que se administre una dosis de 2,000 mg/kg, se recomienda la siguiente velocidad de infusión, pero también se recomienda la infusión durante 12 horas por goteo intravenoso.**

#### **Velocidad de infusión**

**La velocidad de infusión inicial recomendada es de 0.01-0.02 ml/kg/min durante 30 minutos (por ejemplo, 0.6 1.2 ml/min en el caso de un paciente con un peso corporal de 60 kg). Si el paciente tolera bien la infusión, la velocidad puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 0.06 ml/kg/min. Vigilar el estado del paciente durante toda la infusión. Reducir la velocidad de infusión o interrumpirla si se presentan reacciones adversas.**

**Condición de venta: Venta con formula medica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

**Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión IN3G\_6801\_01.**

**Aprobar PGR versión 2 del producto LIV-GAMMA SN Injection. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

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





### 3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.3.3. Nueva concentración

##### 3.3.3.1. TRULICITY® 4,5mg /0,5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20230628  
Radicado : 20221121874  
Fecha : 21/06/2022  
Interesado : Eli Lilly And Company

Composición:

Cada 0,5 mL de contiene 4,5 mg de Dulaglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Diabetes Mellitus Tipo 2

Trulicity® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética



No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

#### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si Trulicity® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada. Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con Trulicity®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post- comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

Trulicity® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de Trulicity® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con Trulicity®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo.

Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Enfermedad gastrointestinal grave

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y por tanto no se recomienda en estos pacientes.

#### Deshidratación



En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la eliminación de líquidos.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase 2 y 3 completados para el registro inicial de dulaglutide 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutide sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo con 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutide y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años fueron consistentes con estos hallazgos.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos en fase 2 y fase 3, del estudio de



desenlace cardiovascular a largo plazo y en notificaciones poscomercialización y se listan en la Tabla 1 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Se ha calculado la frecuencia de las reacciones adversas en función de su incidencia en los registros de los estudios de fase 2 y fase 3.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

| Sistema de clasificación de órganos                               | Muy frecuentes                                                                                                               | Frecuentes                                                                                    | Poco frecuentes                        | Raras                              | No conocida |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|-------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               |                                                                                                                              |                                                                                               | Hipersensibilidad                      | Reacción anafiláctica <sup>#</sup> |             |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina <sup>†</sup> o metformina más glimepirida) | Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona) | Deshidratación                         |                                    |             |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                              |                                                                                               | Colelitiasis, colecistitis             |                                    |             |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                                                                              |                                                                                               |                                        | Angioedema <sup>#</sup>            |             |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                              | Fatiga                                                                                        | Reacciones en el lugar de la inyección |                                    |             |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                                                                              | Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)                        |                                        |                                    |             |

<sup>#</sup> Procedentes de notificaciones poscomercialización.

\* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre  $\leq 3,9$  mmol/L

<sup>†</sup> Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas



### Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9% a 10,9% y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

En un ensayo fase 3 hasta la semana 52, las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg en combinación con metformina fueron 3,1 %, 2,4 % y 3,1 %, respectivamente, y las tasas fueron 0,07, 0,05 y 0,07 casos/paciente/año; se notificó un episodio de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y 4,5 mg, respectivamente.

### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2% respectivamente), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg respectivamente, incluyó náuseas (14,2 %, 16,1 % y 17,3 %), diarrea (7,7 %, 12,0 % y 11,6 %) y vómitos (6,4 %, 9,1 % y 10,1 %).

En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

### Pancreatitis aguda





La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos de registro fase 2 y 3 fue de 0,07% para dulaglutida comparada con 0,14% para placebo y 0,19% para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido. También se han notificado pancreatitis aguda y pancreatitis en el entorno post-comercialización.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11% a 21% (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Aumento de la frecuencia cardíaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardíaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3% y 1,4% respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardíaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

#### Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5% y 2,4% respectivamente.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia en bloqueo AV de grado uno fue de 1,2 %, 3,8 % y 1,7 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios de 3 a 5 ms en el intervalo PR desde valores basales.

#### Inmunogenicidad

En ensayos de registro, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6% de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase 3 no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.





## Hipersensibilidad

En los ensayos de registro fase 2 y 3, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5% de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso pos comercialización de dulaglutida.

## Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9% de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7% de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

## Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9% respectivamente), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4-6 semanas.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas durante 52 semanas fue del 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) y 8,5 % (4,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente, fueron náuseas (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarrea (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %), y vómitos (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

## Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

El perfil de seguridad en pacientes tratados con dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana es consistente con el descrito anteriormente para dosis de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



## Interacciones

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1.5mg de dulaglutida no afectaron de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. La ausencia de interacciones importantes, clínicamente relevantes, fueron predichas para la dosis de 4,5 mg mediante simulaciones utilizando modelado PBPK (del inglés physiologically-based pharmaco-kinetic modelling), estudio de la farmacocinética basado en la fisiología.

Existe una potencial alteración de la exposición al medicamento en pacientes recibiendo dulaglutida en combinación con medicamentos orales con una absorción gastrointestinal rápida o de liberación prolongada, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con dulaglutida.

## Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1.5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1.5mg de dulaglutida, el AUC (0- $\infty$ ) y C<sub>max</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4% y un 23,1% respectivamente. El t<sub>max</sub> de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80% de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C<sub>max</sub> en aproximadamente un 38% y un 27% respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4. Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

## Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C<sub>max</sub> de paracetamol del 36% y del 50% respectivamente y la mediana del t<sub>max</sub> se produjo más tarde (3 y 4 horas respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC (0-12), C<sub>max</sub> ni t<sub>max</sub> de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

## Atorvastatina



La C<sub>max</sub> y AUC (0-∞) de atorvastatina y su principal metabolito o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70% y 21% respectivamente cuando se administraron 1,5 mg de dulaglutida junto con atorvastatina.

La media de t<sub>1/2</sub> de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17% y un 41% respectivamente tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

### Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida 1,5 mg en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC<sub>T</sub>) y t<sub>max</sub> de digoxina; y C<sub>max</sub> disminuyó hasta un 22%. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

### Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida 1,5 mg administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C<sub>max</sub> de lisinopril. En los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t<sub>max</sub> de lisinopril.

Cuando una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida se administró con metoprolol, el AUC y C<sub>max</sub> de metoprolol aumentaron un 19% y 32% respectivamente. Aunque el t<sub>max</sub> de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

### Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C<sub>max</sub> del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la C<sub>max</sub> del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22%. AUC<sub>INR</sub> aumentó un 2% lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR<sub>max</sub> por sus siglas en inglés). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR<sub>max</sub>) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t<sub>max</sub> de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

### Anticonceptivos orales



Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestinato 0,18 mg / etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C<sub>max</sub> del 26% y 13% y retrasos en el t<sub>max</sub> de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

### Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de 1,5 mg de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC<sub>T</sub> de metformina de hasta un 15% y un descenso de C<sub>max</sub> de hasta un 12% respectivamente, sin cambios en t<sub>max</sub>. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de metformina y por lo tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

Posología

Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

Para poblaciones potencialmente vulnerables se puede considerar 0,75 mg una vez a la semana como dosis inicial.

Para un control glucémico adicional,

- la dosis de 1,5 mg se puede aumentar a 3 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas.
- la dosis de 3 mg se puede aumentar a 4,5 mg una vez a la semana, después de al menos 4 semanas. La dosis máxima es de 4,5 mg una vez a la semana.

Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity® se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.



El uso de Trulicity® no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity® y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

##### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 90$  a  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>]. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ( $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello Trulicity® no puede ser recomendado en esta población.

##### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP CDS20 NOV2019 Proposed Truth Copy v 2.0 (20 Apr22) allegado mediante radicado No. 20221121874



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala recomienda corregir en la norma farmacológica 8.2.3.0.N10 en el sentido que la forma farmacéutica aprobada para dulaglutida es solución inyectable y no solución oral.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.2. Medicamentos biológicos

##### 3.4.2.1. TRULICITY® 1,5mg/0,5mL

Expediente : 20079057  
Radicado : 20221198088  
Fecha : 2/09/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada pluma precargada contiene 1,5 mg de Dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2

Trulicity® Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

En pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dulaglutida o a alguno de los componentes del producto.





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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP PTC\_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198088

#### Nuevas indicaciones

##### Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina.

Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

##### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana



de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).

Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Enfermedad gastrointestinal grave

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda en estos pacientes.

#### Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### Pancreatitis aguda



El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia

Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nueva dosificación y grupo etario

##### Posología

##### Adultos

##### Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

##### En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

##### Pediatría

La dosis inicial para pacientes pediátricos a partir de 10 años es de 0,75 mg una vez a la semana.

Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 1,5 mg una vez a la semana después de al menos 4 semanas. La dosis máxima es de 1,5 mg una vez a la semana.

##### Terapia en combinación



Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

#### Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad

##### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 90$  a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ( $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello Trulicity no puede ser recomendado en esta población.

##### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 10 años y no se dispone de datos.

##### Forma de administración



Trulicity está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase 2 y fase 3 completados para el registro inicial de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años, fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3, del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo y en notificaciones poscomercialización. Las reacciones adversas se listan en la Tabla 1 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias de los acontecimientos se han calculado en base a sus incidencias en los ensayos de registro fase 2 y fase 3.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida



| Sistema de clasificación de órganos                               | Muy frecuentes                                                                                                   | Frecuentes                                                                                                                            | Poco frecuentes                                     | Raras                                              | No conocida                        |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                       | Hipersensibilización                                | Reacción anafiláctica <sup>#</sup>                 |                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina† o metformina más glimepirida) | Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)                                         | Deshidratación                                      |                                                    |                                    |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas, diarrea, vómitos†, dolor abdominal†                                                                     | Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos |                                                     | Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico | Obstrucción intestinal no mecánica |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                  |                                                                                                                                       | Colelitiasis, colecistitis                          |                                                    |                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                                                     | Angioedema <sup>#</sup>                            |                                    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                  | Fatiga                                                                                                                                | Reacciones en el lugar de la inyección <sup>§</sup> |                                                    |                                    |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                                                                  | Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)                                                                |                                                     |                                                    |                                    |

<sup>#</sup> Procedentes de notificaciones poscomercialización.

\* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre  $\leq 3,9$  mmol/l

† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

<sup>§</sup> La frecuencia observada en un estudio pediátrico fue común; 3,9 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 0,75 mg, 3,8 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 1,5 mg y 2 % (1 paciente) en el grupo placebo. Todos los eventos fueron de gravedad leve a moderada.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia





Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9 % a 10,9 % y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año, y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

En un ensayo fase 3 hasta la semana 52, las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg en combinación con metformina fueron 3,1 %, 2,4 % y 3,1 %, respectivamente, y las tasas fueron 0,07, 0,05 y 0,07 casos/paciente/año; se notificó un episodio de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y 4,5 mg, respectivamente.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2%), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg respectivamente, incluyó náuseas (14,2 %, 16,1 % y 17,3 %), diarrea (7,7 %, 12,0 % y 11,6 %) y vómitos (6,4 %, 9,1 % y 10,1 %). En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales



fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.

#### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos de registro fase 2 y 3 fue de 0,07 % para dulaglutida comparada con 0,14 % para placebo y 0,19 % para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido. También se han notificado pancreatitis aguda y pancreatitis en el entorno poscomercialización.

#### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11 % a 21 %. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3 % y 1,4 % respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardiaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

#### Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5 % y 2,4 %, respectivamente.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia en bloqueo AV de grado uno fue de 1,2 %, 3,8 % y 1,7 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios de 3 a 5 ms en el intervalo PR desde valores basales.

#### Inmunogenicidad

En ensayos de registro, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6 % de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el



riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase 3 no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

### Hipersensibilidad

En los ensayos de registro fase 2 y fase 3, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso poscomercialización de dulaglutida.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7 % de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

### Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9%), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4 - 6 semanas.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas durante 52 semanas fue del 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) y 8,5 % (4,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente, fueron náuseas (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarrea (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %), y vómitos (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

### Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

El perfil de seguridad en pacientes tratados con dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana es consistente con el descrito anteriormente para dosis de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana.



### Población pediátrica

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos a partir de 10 años tratados con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana es comparable al descrito anteriormente para pacientes adultos.

El perfil de inmunogenicidad en pacientes pediátricos tratados con dulaglutida es consistente con el descrito anteriormente para pacientes adultos. En el estudio pediátrico, el 2,1 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con placebo y dulaglutida, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifármaco contra la dulaglutida emergentes del tratamiento.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

### Nuevas interacciones

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1,5 mg de dulaglutida no afectaron de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. La ausencia de interacciones importantes, clínicamente relevantes, fueron predichas para la dosis de 4,5 mg mediante simulaciones utilizando modelado PBPK (del inglés physiologically-based pharmacokinetic modelling), estudio de la farmacocinética basado en la fisiología.

Existe una potencial alteración de la exposición al medicamento en pacientes recibiendo dulaglutida en combinación con medicamentos orales con una absorción gastrointestinal rápida o de liberación prolongada, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con dulaglutida.

### Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1,5 mg de dulaglutida, la AUC (0- $\tau$ ) y C<sub>máx</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4 % y un 23,1 %, respectivamente. El t<sub>max</sub> de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C<sub>máx</sub> en aproximadamente un 38 % y un 27 % respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto



grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4. Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

#### Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la  $C_{m\acute{a}x}$  de paracetamol del 36 % y del 50 % respectivamente y la mediana del  $t_{max}$  se produjo más tarde (3 y 4 horas, respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC(0-12),  $C_{m\acute{a}x}$  ni  $t_{max}$  de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

#### Atorvastatina

La  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC (0- $\infty$ ) de atorvastatina y su principal metabolito o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70 % y 21 %, respectivamente, cuando se administraron 1,5 mg de dulaglutida junto con atorvastatina. La media de  $t_{1/2}$  de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17 % y un 41 %, respectivamente, tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

#### Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida 1,5 mg en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global ( $AUC_T$ ) y  $t_{max}$  de digoxina; y  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó hasta un 22 %. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

#### Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida 1,5 mg administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o  $C_{m\acute{a}x}$  de lisinopril. En los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el  $t_{max}$  de lisinopril. Cuando una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida se administró con metoprolol, la AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de metoprolol aumentaron un 19 % y 32 %, respectivamente. Aunque el  $t_{max}$  de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

#### Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la  $C_{m\acute{a}x}$  del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la  $C_{m\acute{a}x}$  del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22 %. AUCINR aumentó un 2 %, lo cual es poco





probable que se considere clínicamente significativo, y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INRmax). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINRmax) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el tmax de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas, respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

#### Anticonceptivos orales

Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en C<sub>máx</sub> del 26 % y 13 % y retrasos en el tmax de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol, respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

#### Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de 1,5 mg de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del AUC<sub>T</sub> de metformina de hasta un 15 % y un descenso de C<sub>máx</sub> de hasta un 12 % respectivamente, sin cambios en tmax. Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de la metformina y por tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva indicación de dulaglutida solución inyectable en: Diabetes Mellitus Tipo 2

**TRULICITY®** está indicado para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

La Sala se permite aclarar al interesado que la solicitud de ampliación de grupo etario no aplica para priorización en el marco del Decreto 334 de 2022, por cuanto en el seguimiento realizado en el mes de febrero y marzo de 2023, el titular del registro sanitario indica tener disponibilidad de unidades para los pacientes que ellos tienen en manejo previo. Pero advierten de la NO disponibilidad para los nuevos pacientes,





en el contexto de desabastecimiento la solicitud de ampliación de grupo etario puede aumentar la demanda y agudizar el desabastecimiento. Por tanto, el trámite de la referencia con Radicado: 20221198088 debe seguir el proceso regular.

### 3.4.2.2. TRULICITY® 0,75mg/0.5mL

Expediente : 20091274  
Radicado : 20221198093  
Fecha : 2/09/2022  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada pluma precargada contiene 0,75 mg de Dulaglutida\* en 0,5 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de cáncer medular tiroideo o en pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP PTC\_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198093

Nuevas indicaciones

Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



## Diabetes Mellitus Tipo 2

TRULICITY® está indicado para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

## Nuevas precauciones y advertencias

### Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

No se debe utilizar dulaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. La dulaglutida no sustituye a la insulina.

Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulín dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina.

### Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

Fue reportado un caso de CMT en un paciente tratado con TRULICITY®. Este paciente tenía niveles de calcitonina pretratamiento de aproximadamente 8 veces el límite superior normal (LSN). Han sido reportados casos de CMT en pacientes tratados con liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, en el periodo post-comercialización; los datos de estos reportes son insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el CMT y el uso de agonistas del receptor GLP-1 en humanos.

TRULICITY® está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de CMT o en pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2).



Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para el CMT con el uso de TRULICITY® e informarles de los síntomas de los tumores tiroideos (por ejemplo, una masa en el cuello, disfagia, disnea, ronquera persistente).

El valor del monitoreo de rutina de la calcitonina sérica y el ultrasonido de tiroides es incierto para la detección temprana de CMT en pacientes tratados con TRULICITY®. Este monitoreo puede incrementar el riesgo de procedimientos innecesarios, debido a la baja especificidad de la prueba de calcitonina sérica y una alta incidencia de antecedentes de enfermedad tiroidea. Valores de calcitonina sérica significativamente elevados pueden indicar CMT y los pacientes con CMT generalmente tienen valores de calcitonina >50 ng/L. Si la calcitonina sérica es medida y se encuentra elevada, el paciente debe ser evaluado más a fondo. Los pacientes con nódulos tiroideos observados en el examen físico o imágenes del cuello también deben ser evaluados más a fondo.

#### Enfermedad gastrointestinal grave

Dulaglutida no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda en estos pacientes.

#### Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En ensayos clínicos, se ha notificado pancreatitis aguda en asociación con dulaglutida.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

#### Hipoglucemia



Los pacientes a los que se les administra dulaglutida en combinación con sulfonilurea o insulina pueden presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia puede ser menor reduciendo la dosis de sulfonilurea o insulina.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Nueva dosificación y grupo etario

##### Posología

##### Adultos

##### Monoterapia

La dosis recomendada es 0,75 mg una vez a la semana.

##### En combinación

La dosis recomendada es 1,5 mg una vez a la semana.

##### Pediatría

La dosis inicial para pacientes pediátricos a partir de 10 años es de 0,75 mg una vez a la semana.

Si es necesario, la dosis puede aumentarse a 1,5 mg una vez a la semana después de al menos 4 semanas. La dosis máxima es de 1,5 mg una vez a la semana.

##### Terapia en combinación

Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o pioglitazona, se puede mantener la dosis actual de metformina y/o pioglitazona. Cuando Trulicity se añade a un tratamiento previo con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2, por sus siglas en inglés), se puede mantener la dosis actual de metformina y/o iSGLT2. Cuando se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea o insulina, se puede considerar dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

El uso de Trulicity no requiere un autocontrol de los niveles de glucosa en sangre. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea o insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con Trulicity y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.



## Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible si quedan al menos 3 días (72 horas) hasta la próxima dosis programada. Si quedan menos de 3 días (72 horas) para la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En ambos casos, los pacientes pueden continuar después con su dosis semanal programada.

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad

### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe)  $< 90$  a  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ( $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) es muy limitada, por ello Trulicity no puede ser recomendado en esta población.

### Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dulaglutida en niños menores de 10 años y no se dispone de datos.

## Forma de administración

Trulicity está diseñado para ser inyectado subcutáneamente en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

La dosis puede ser administrada en cualquier momento del día, con o sin comida.

El día de administración semanal se puede cambiar si es necesario, siempre que la última dosis fuera administrada 3 días (72 horas) antes o más.

## Nuevas reacciones adversas

## Resumen del perfil de seguridad



En los ensayos fase 2 y fase 3 completados para el registro inicial de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años, fueron consistentes con estos hallazgos.

#### Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas basándose en la evaluación durante la duración completa de los ensayos clínicos fase 2 y fase 3, del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo y en notificaciones poscomercialización. Las reacciones adversas se listan en la Tabla 1 según los términos MedDRA seleccionados según el sistema de clasificación de órganos y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$  y frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias de los acontecimientos se han calculado en base a sus incidencias en los ensayos de registro fase 2 y fase 3.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida





| Sistema de clasificación de órganos                               | Muy frecuentes                                                                                                   | Frecuentes                                                                                                                            | Poco frecuentes                                     | Raras                                              | No conocida                        |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                       | Hipersensibilización                                | Reacción anafiláctica <sup>#</sup>                 |                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina† o metformina más glimepirida) | Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)                                         | Deshidratación                                      |                                                    |                                    |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Náuseas, diarrea, vómitos†, dolor abdominal†                                                                     | Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos |                                                     | Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico | Obstrucción intestinal no mecánica |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                  |                                                                                                                                       | Colelitiasis, colecistitis                          |                                                    |                                    |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                                                                  |                                                                                                                                       |                                                     | Angioedema <sup>#</sup>                            |                                    |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                  | Fatiga                                                                                                                                | Reacciones en el lugar de la inyección <sup>§</sup> |                                                    |                                    |
| Exploraciones complementarias                                     |                                                                                                                  | Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)                                                                |                                                     |                                                    |                                    |

<sup>#</sup> Procedentes de notificaciones poscomercialización.

\* Hipoglucemia sintomática documentada con niveles de glucosa en sangre  $\leq 3,9$  mmol/l

† Solo con dulaglutida 1,5 mg. Con dulaglutida 0,75 mg, las reacciones adversas que se presentan son las que cumplen con la frecuencia del siguiente grupo de menor incidencia.

<sup>§</sup> La frecuencia observada en un estudio pediátrico fue común; 3,9 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 0,75 mg, 3,8 % (2 pacientes) en el grupo de dulaglutida 1,5 mg y 2 % (1 paciente) en el grupo placebo. Todos los eventos fueron de gravedad leve a moderada.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Hipoglucemia



Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática documentada fue de 5,9 % a 10,9 % y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año, y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

Las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en combinación con una sulfonilurea y metformina fueron 39,0% y 40,3% respectivamente, y las tasas fueron 1,67 y 1,67 casos/paciente/año. Las incidencias de casos de hipoglucemia grave fueron 0% y 0,7% y las tasas fueron 0,00 y 0,01 casos/paciente/año para cada dosis respectivamente. La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada cuando se utilizó dulaglutida 1,5 mg con sulfonilurea sola fue 11,3% y la tasa fue 0,90 casos/paciente/año, y no hubo episodios de hipoglucemia grave.

La incidencia de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg en combinación con insulina glargina fue 35,3% y la tasa fue de 3,38 casos/paciente/año. La incidencia de casos de hipoglucemia grave fue 0,7% y la tasa fue de 0,01 casos/paciente/año.

Dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg utilizadas en combinación con insulina prandial, mostraron una incidencia de 85,3% y 80,0% respectivamente y unas tasas de 35,66 y 31,06 casos/paciente/año. Las incidencias de casos graves de hipoglucemia fueron 2,4% y 3,4% con tasas de 0,05 y 0,06 casos/paciente/año.

En un ensayo fase 3 hasta la semana 52, las incidencias de hipoglucemia sintomática documentada con el uso de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg en combinación con metformina fueron 3,1 %, 2,4 % y 3,1 %, respectivamente, y las tasas fueron 0,07, 0,05 y 0,07 casos/paciente/año; se notificó un episodio de hipoglucemia grave con dulaglutida 1,5 mg y 4,5 mg, respectivamente.

#### Reacciones adversas gastrointestinales

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de hasta 104 semanas de duración con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg incluyó náuseas (12,9% y 21,2%), diarrea (10,7% y 13,7%) y vómitos (6,9% y 11,5%). Estos casos fueron en general leves o moderados en intensidad y se comunicó una mayor frecuencia de los mismos durante las 2 primeras semanas de tratamiento descendiendo a lo largo de las siguientes 4 semanas tras las cuales, la tasa permaneció relativamente constante.

Un informe acumulativo de casos gastrointestinales de un ensayo fase 3 de 52 semanas de duración con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg respectivamente, incluyó náuseas (14,2 %, 16,1 % y 17,3 %), diarrea (7,7 %, 12,0 % y 11,6 %) y vómitos (6,4 %, 9,1 % y 10,1 %). En los estudios de farmacología clínica de hasta 6 semanas llevados a cabo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la mayoría de los trastornos gastrointestinales fueron notificados durante los primeros 2-3 días tras la dosis inicial y descendieron con las siguientes dosis.



### Pancreatitis aguda

La incidencia de pancreatitis aguda en ensayos de registro fase 2 y 3 fue de 0,07 % para dulaglutida comparada con 0,14 % para placebo y 0,19 % para comparadores con o sin tratamiento antidiabético de base añadido. También se han notificado pancreatitis aguda y pancreatitis en el entorno poscomercialización.

### Enzimas pancreáticas

Dulaglutida se asocia con incrementos medios desde valores iniciales en enzimas pancreáticas (lipasa y/o amilasa pancreática) de 11 % a 21 %. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

### Aumento de la frecuencia cardiaca

Se observaron pequeños aumentos medios en la frecuencia cardiaca con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg de 2 a 4 latidos por minuto (lpm) y una incidencia de taquicardia sinusal de 1,3 % y 1,4 % respectivamente con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de taquicardia sinusal con un aumento concomitante de  $\geq 15$  lpm desde valores basales fue de 2,6 %, 1,9 % y 2,6 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios en la frecuencia cardiaca de 1 a 4 latidos por minuto (lpm).

### Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

Se observaron con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg pequeños aumentos medios de 2 a 3 ms en el intervalo PR desde valores basales y una incidencia en bloqueo AV de grado uno de 1,5 % y 2,4 %, respectivamente.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia en bloqueo AV de grado uno fue de 1,2 %, 3,8 % y 1,7 %, respectivamente. Se observaron aumentos medios de 3 a 5 ms en el intervalo PR desde valores basales.

### Inmunogenicidad

En ensayos de registro, el tratamiento con dulaglutida se asoció con una incidencia del 1,6 % de anticuerpos antidulaglutida emergentes, indicando que las modificaciones estructurales en las partes del GLP-1 y de la IGg4 modificada de la molécula de dulaglutida, junto con una alta homología con el GLP-1 e IGg4 nativos, minimizan el riesgo de respuesta inmune contra dulaglutida. Los pacientes con anticuerpos antidulaglutida generalmente presentaron títulos bajos, y aunque el número de pacientes



que desarrolló anticuerpos antidulaglutida fue bajo, el análisis de los datos de fase 3 no mostró un claro impacto de anticuerpos antidulaglutida sobre cambios en HbA1c. Ninguno de los pacientes con hipersensibilidad sistémica desarrolló anticuerpos antidulaglutida.

#### Hipersensibilidad

En los ensayos de registro fase 2 y fase 3, se notificaron casos de hipersensibilidad sistémica (p.ej. urticaria, edema) en el 0,5 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. Se han notificado de forma rara casos de reacción anafiláctica con el uso poscomercialización de dulaglutida.

#### Reacciones en el lugar de la inyección

Se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección en el 1,9 % de los pacientes que recibieron dulaglutida. En el 0,7 % de los pacientes, se notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección potencialmente mediadas por mecanismos inmunitarios (p.ej. erupción cutánea, eritema) las cuales normalmente fueron leves.

#### Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

En estudios de 26 semanas de duración, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas con dulaglutida fue del 2,6% (0,75 mg) y del 6,1% (1,5 mg), frente al 3,7% con placebo. A lo largo de un estudio de hasta 104 semanas de duración, la incidencia de interrupciones de tratamiento debida a reacciones adversas con dulaglutida fue del 5,1% (0,75 mg) y 8,4% (1,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg fueron náuseas (1,0%, 1,9%), diarrea (0,5%, 0,6%) y vómitos (0,4%, 0,6%) y en general se notificaron en las primeras 4 - 6 semanas.

En un ensayo fase 3 con dosis de dulaglutida de 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas durante 52 semanas fue del 6,0 % (1,5 mg), 7,0 % (3 mg) y 8,5 % (4,5 mg). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a una interrupción de dulaglutida 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg, respectivamente, fueron náuseas (1,3 %, 1,3 %, 1,5 %), diarrea (0,2 %, 1,0 %, 1,0 %), y vómitos (0,0 %, 0,8 %, 1,3 %).

#### Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

El perfil de seguridad en pacientes tratados con dulaglutida 3 mg y 4,5 mg una vez a la semana es consistente con el descrito anteriormente para dosis de dulaglutida de 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana.

#### Población pediátrica



El perfil de seguridad en pacientes pediátricos a partir de 10 años tratados con dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg una vez a la semana es comparable al descrito anteriormente para pacientes adultos.

El perfil de inmunogenicidad en pacientes pediátricos tratados con dulaglutida es consistente con el descrito anteriormente para pacientes adultos. En el estudio pediátrico, el 2,1 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con placebo y dulaglutida, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifármaco contra la dulaglutida emergentes del tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

#### Nuevas interacciones

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1,5 mg de dulaglutida no afectaron de manera clínicamente relevante a la absorción de los medicamentos estudiados administrados por vía oral en los estudios de farmacología clínica que se describen a continuación. La ausencia de interacciones importantes, clínicamente relevantes, fueron predichas para la dosis de 4,5 mg mediante simulaciones utilizando modelado PBPK (del inglés physiologically-based pharmacokinetic modelling), estudio de la farmacocinética basado en la fisiología.

Existe una potencial alteración de la exposición al medicamento en pacientes recibiendo dulaglutida en combinación con medicamentos orales con una absorción gastrointestinal rápida o de liberación prolongada, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con dulaglutida.

#### Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1,5 mg de dulaglutida, la AUC (0- $\tau$ ) y C<sub>max</sub> de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4 % y un 23,1 %, respectivamente. El t<sub>max</sub> de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C<sub>max</sub> en aproximadamente un 38 % y un 27 % respectivamente, y la mediana de t<sub>max</sub> aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4. Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.





## Paracetamol

Tras una primera dosis de 1 y 3 mg de dulaglutida, se produjo una disminución en la C<sub>max</sub> de paracetamol del 36 % y del 50 % respectivamente y la mediana del t<sub>max</sub> se produjo más tarde (3 y 4 horas, respectivamente). Después de una administración conjunta de hasta 3 mg de dulaglutida en el estado estacionario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el AUC(0-12), C<sub>max</sub> ni t<sub>max</sub> de paracetamol. No es necesario ajustar la dosis de paracetamol cuando se administra con dulaglutida.

## Atorvastatina

La C<sub>max</sub> y AUC (0-∞) de atorvastatina y su principal metabolito o-hidroxiatorvastatina descendió hasta un 70 % y 21 %, respectivamente, cuando se administraron 1,5 mg de dulaglutida junto con atorvastatina. La media de t<sub>1/2</sub> de atorvastatina y o-hidroxiatorvastatina aumentó un 17 % y un 41 %, respectivamente, tras la administración de dulaglutida. Estas observaciones no son clínicamente relevantes. No es necesario ajustar la dosis de atorvastatina cuando se administra con dulaglutida.

## Digoxina

Tras la administración de digoxina con 2 dosis consecutivas de dulaglutida 1,5 mg en el estado estacionario, no hubo cambios en la exposición global (AUC<sub>T</sub>) y t<sub>max</sub> de digoxina; y C<sub>máx</sub> disminuyó hasta un 22 %. No es esperable que este cambio tenga consecuencias clínicas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina cuando se administra con dulaglutida.

## Antihipertensivos

Múltiples dosis de dulaglutida 1,5 mg administradas junto con lisinopril en el estado estacionario, no causaron cambios clínicamente relevantes en el AUC o C<sub>máx</sub> de lisinopril. En los Días 3 y 24 del ensayo se observaron retrasos estadísticamente significativos de aproximadamente 1 hora en el t<sub>max</sub> de lisinopril. Cuando una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida se administró con metoprolol, la AUC y C<sub>max</sub> de metoprolol aumentaron un 19 % y 32 %, respectivamente. Aunque el t<sub>max</sub> de metoprolol se retrasó 1 hora, este cambio no fue estadísticamente significativo. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de lisinopril o metoprolol cuando se administran con dulaglutida.

## Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la C<sub>máx</sub> del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la C<sub>máx</sub> del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22 %. AUC<sub>INR</sub> aumentó un 2 %, lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo, y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR<sub>max</sub>). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (t<sub>INRmax</sub>) se





retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el  $t_{max}$  de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas, respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

#### Anticonceptivos orales

Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a un anticonceptivo oral (norgestimato 0,18 mg/etinilestradiol 0,025 mg) no tuvo efecto sobre la exposición general a norelgestromina y etinilestradiol. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en  $C_{max}$  del 26 % y 13 % y retrasos en el  $t_{max}$  de 2 y 0,30 horas para norelgestromina y etinilestradiol, respectivamente. Estas observaciones no fueron clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis de anticonceptivos orales cuando se administran junto con dulaglutida.

#### Metformina

Tras la administración de múltiples dosis de 1,5 mg de dulaglutida con metformina en estado estacionario (formulación de liberación inmediata), se observó un aumento del  $AUC_t$  de metformina de hasta un 15 % y un descenso de  $C_{max}$  de hasta un 12 % respectivamente, sin cambios en  $t_{max}$ . Estos cambios son consistentes con el retraso del vaciado gástrico de dulaglutida y están en el rango de la variabilidad farmacocinética de la metformina y por tanto no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de dosis para metformina de liberación inmediata cuando se administra junto con dulaglutida

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva indicación de dulaglutida solución inyectable en: Diabetes Mellitus Tipo 2

**TRULICITY®** está indicado para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio:

- Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones
- En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

La Sala se permite aclarar al interesado que la solicitud de ampliación de grupo etario no aplica para priorización en el marco del Decreto 334 de 2022, por cuanto en el seguimiento realizado en el mes de febrero y marzo de 2023, el titular del registro sanitario indica tener disponibilidad de unidades para los pacientes que ellos tienen en manejo previo. Pero advierten de la NO disponibilidad para los nuevos pacientes, en el contexto de desabastecimiento la solicitud de ampliación de grupo etario puede



**aumentar la demanda y agudizar el desabastecimiento. Por tanto, el trámite de la referencia con Radicado: 20221198093 debe seguir el proceso regular.**

### **3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

#### **3.6.1. CLENOX ®**

Expediente : 19950452  
Radicado : 2017188357 / 20181196160 / 20191013375 / 20191017095 / 20191188338  
Fecha : 25/09/2019  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada ml contiene 100 mg de Enoxaparina sódica (de origen porcino)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, en particular cuando puede estar asociada a cirugía ortopédica o general. Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos hospitalizados debido a enfermedad aguda, incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infecciones severas y enfermedades reumáticas. Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin tromboembolismo pulmonar. Prevención de formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. Tratamiento de angina inestable e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST (sin onda Q), administrado concomitantemente con aspirina. Tratamiento de IM con elevación del segmento ST (IMEST) incluyendo pacientes manejados o con intervención coronaria percutánea subsecuente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, heparina o sus derivados incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular. Sangrado mayor activo y condiciones con alto riesgo de hemorragia incontrolable, incluyendo accidente vascular \_encefálico hemorrágico reciente.

Precauciones y advertencias:

Advertencias



Generales: Las heparinas de bajo peso molecular no deben usarse intercambiándolas, porque difieren en su proceso de fabricación, el peso molecular, las actividades anti-Xa específicas, las unidades y la dosificación. Esto provoca diferencias en la farmacocinética y en las actividades biológicas asociadas (por. Ej. Actividad anti-trombina e interacciones plaquetarias). Por tanto, es preciso prestar atención especial y acatar las instrucciones de uso específico de cada producto medicinal. Existe riesgo de hematoma intraespinal cuando se utiliza enoxaparina en pacientes sometidos a anestesia raquídea/epidural, pudiendo provocar parálisis de largo plazo o permanente. El riesgo aumenta cuando el paciente es sometido a punciones repetidas, traumáticas o catéteres continuos, también cuando se utilizan otras drogas anticoagulantes, antiagregantes o que afectan la hemostasis (como analgésicos, antiinflamatorios no esteroides)

Anestesia espinal/epidural: así como con otros anticoagulantes, ha habido reportes de hematoma neuroaxial con el uso concomitante de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural produciéndose parálisis a largo plazo o permanente. Estos eventos son raros con el régimen de dosificación de 40 mg 1 vez al día o menores. El riesgo es mayor con dosificaciones de enoxaparina más altas, uso posoperatorio de catéteres epidurales continuos o con el uso concomitante de drogas adicionales que afectan la hemostasis tales como AINES. El riesgo también parece estar aumentado por punciones neuroaxiales repetidas o traumáticas. Para reducir el riesgo potencial de sangrado en el canal espinal, debe considerarse el perfil farmacocinético de la droga. La colocación y el retiro del catéter es mejor tolerado cuando el efecto de la enoxaparina es bajo. La colocación o retiro de catéter debe ser retardado por 10 – 12 horas después de la administración de una dosis profiláctica de enoxaparina para TVP. Sin embargo, en los pacientes que reciben dosis mayores de enoxaparina (1 mg/kg 2 veces al día o 1,5 mg/kg 1 vez al día) requerirán de un retardo mayor (24 horas). Las dosis subsecuentes de enoxaparina sódica no deben darse antes de 2 horas después de haber retirado el catéter. Si el médico decide administrar anticoagulación en el contexto de una anestesia epidural/raquídea, debe ejercerse una vigilancia extrema y un monitoreo frecuente para detectar síntomas y signos de alteración neurológica, tales como dolor en la línea media dorsal, déficit sensorial y motor (hormigueos y debilidad en extremidades inferiores), disfunciones intestinales y/o vesicales. Las pacientes deben ser instruidos de informar a su médico inmediatamente si experimentan cualquiera de los signos o síntomas antes señalados. Si se sospecha de hematoma neuroaxial, es necesario confirmar en forma urgente el diagnóstico y realizar tratamiento, incluyendo la descompresión espinal.

Trombocitopenia inducida por heparina: la enoxaparina sódica debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, con o sin trombosis. EL riesgo de trombocitopenia inducida por heparina puede persistir durante varios años. Si se sospecha de antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, las pruebas *in vitro* de agregación plaquetaria tienen un valor pronóstico limitado. En tal caso la decisión de usar enoxaparina sódica debe tomarse solo juntamente con un experto en tal campo.



Procedimientos de revascularización coronaria percutánea: para minimizar el riesgo de sangrado luego de la instrumentación vascular durante el tratamiento con angina inestable, el catéter del acceso vascular debería permanecer en el lugar por 6 – 8 horas después de la dosis de enoxaparina sódica. La nueva programación de dosis debería darse no antes de 6 a 8 horas después de removido el catéter. Se debe observar el sitio del procedimiento por signos de sangrado o formación de hematomas.

Mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas: el uso de la inyección de enoxaparina para trombopprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas no ha sido suficientemente estudiado. En un estudio clínico en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas a quienes se les administró enoxaparina (1 mg/kg bid) para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de 8 mujeres desarrollaron coágulos que produjeron un bloqueo de la válvula conduciendo a la muerte materna y fetal. Ha habido reportes posventa aislados, de trombosis valvular en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas mientras recibían enoxaparina como trombopprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en mayor riesgo de tromboembolismo.

Pruebas de laboratorio: a las dosis usadas para profilaxis de tromboembolismo venoso, enoxaparina sódica no influye significativamente en el tiempo de sangrado y pruebas de coagulación, ni afecta la agregación plaquetaria o unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis mayores, pueden ocurrir aumentos de TPTa (tiempo parcial de tromboplastina activada) y TCA (tiempo de coagulación activado). No existe correlación lineal entre el aumento de TPTa y TCA con actividad antitrombótica creciente de enoxaparina sódica y por ello son inapropiados y poco confiables para monitorear la actividad de enoxaparina sódica.

#### Precauciones:

No administrar por vía IM. La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como: desórdenes hemostáticos; antecedentes de úlcera péptica; accidente vascular encefálico isquémico reciente; hipertensión arterial severa no controlada; retinopatía diabética; neurocirugía o cirugía oftálmica reciente.

Hemorragia: como con otros anticoagulantes, se puede presentar sangrado en cualquier sitio. Si se presenta sangrado, el origen de la hemorragia debe investigarse y se debe aplicar el tratamiento apropiado igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como: desórdenes hemostáticos; antecedentes de úlcera péptica; accidente vascular encefálico isquémico reciente; hipertensión arterial severa no controlada; retinopatía diabética; neurocirugía o cirugía oftálmica reciente. Uso concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia.

Prótesis valvulares cardíacas mecánicas: el uso de enoxaparina inyectable no ha sido suficientemente estudiado para trombopprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas. Se ha informado de casos aislados de trombosis en prótesis



valvulares cardíacas en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas que han recibido enoxaparina para tromboprofilaxis. Factores de confusión, incluyendo enfermedad concomitante e insuficiente información clínica, limitan la evaluación de estos casos. Algunos de ellos fueron en mujeres embarazadas en quienes la trombosis condujo a muerte materna y fetal. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas mecánicas pueden estar en riesgo de tromboembolismo.

Hemorragia en ancianos: no se ha observado tendencia aumentada de sangrado en ancianos, en los rangos de dosis profiláctica. En los rangos de dosis terapéuticos, los pacientes ancianos (especialmente de 80 años o mayores) pueden tener riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Insuficiencia renal: en pacientes con Insuficiencia renal, hay exposición aumentada a enoxaparina sódica lo que aumenta el riesgo de sangrado. Dado que el riesgo de exposición está aumentado significativamente en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min), se recomienda ajuste de dosis para los rangos de dosis terapéuticos y profilácticos. A pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina  $30 - 50$  ml/min) y leve (clearance de creatinina  $50 - 80$  ml/min) se recomienda monitoreo clínico cuidadoso.

Bajo peso: con dosis profilácticas de enoxaparina sódica se ha observado exposición aumentada (no ajustadas por peso) en mujeres de bajo peso ( $< 45$  kg) y hombres de bajo peso ( $< 57$  kg), que puede llevar a aumento del riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda monitoreo clínico estrecho de estos pacientes.

Monitoreo del recuento de plaquetas: el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina mediada por anticuerpos también existe con las heparinas de bajo peso molecular. De manifestarse la trombocitopenia, generalmente surge entre los días 5° y 21° siguientes al inicio del tratamiento de enoxaparina sódica. Por tanto, se recomienda el recuento de plaquetas antes de empezar la terapia con enoxaparina sódica, y luego regularmente mientras dure el tratamiento. En la práctica, si se observa un descenso significativo en el recuento de plaquetas (30 a 50% del valor inicial), el tratamiento con enoxaparina sódica debe suspenderse inmediatamente y cambiar el paciente a otra terapia.

Efectos en la capacidad para conducir y operar máquinas: la enoxaparina sódica no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.

Embarazo: los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de fetotoxicidad o teratogenicidad. En la rata preñada, la transferencia al feto de 35S-enoxaparina sódica a través de la placenta materna es mínima. En humanos no hay evidencia de que la enoxaparina sódica cruce la barrera placentaria durante el segundo trimestre de embarazo. No hay información disponible referente al primer y tercer trimestre. Dado que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y puesto que los estudios en animales no siempre son extrapolables a la respuesta humana, este fármaco debe usarse durante el embarazo solo si el médico ha establecido una clara necesidad.





**Lactancia:** en ratas en lactancia, la concentración de 35S-enoxaparina sódica o sus metabolitos marcados en leche es muy baja. Se ignora si la enoxaparina sódica inalterada se excreta en la leche materna humana. La absorción oral de enoxaparina sódica es improbable. Sin embargo, como precaución, debe recomendárseles a las madres que no amamenten mientras están recibiendo enoxaparina sódica.

**Reacciones adversas:**

**Hemorragia:** durante la terapia con enoxaparina sódica, puede ocurrir sangrado en la presencia de factores de riesgo tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o uso de medicamentos que afectan la hemostasis. Debe investigarse el origen del sangrado para adoptar el tratamiento adecuado. Ha habido reportes de hematomas intra-espinales con el uso concurrente de enoxaparina sódica y anestesia raquídea/epidural o punción lumbar. Estos eventos han provocado diversos grados de lesiones neurológicas, incluyendo parálisis a largo plazo o permanente.

**Trombocitopenia:** se ha reportado trombocitopenia leve, transitoria y asintomática durante los primeros días de terapia. Hay escasos reportes de trombocitopenia inmuno-alérgica, con o sin trombosis.

**Reacciones locales:** puede haber dolor, hematoma e irritación local leve después de la inyección subcutánea de enoxaparina sódica. Raramente se han observado nódulos inflamatorios, que no son encapsulamientos quísticos de enoxaparina sódica en el sitio de inyección. Se resuelven después de pocos días y no deben propiciar la suspensión del tratamiento. Se han reportado casos excepcionales de necrosis cutánea en el sitio de inyección con heparinas de bajo peso molecular. Estos fenómenos generalmente son precedidos por placas púrpura o eritematosas infiltradas y dolorosas. El tratamiento con enoxaparina sódica debe discontinuarse.

**Otros:** aunque raras, pueden ocurrir reacciones alérgicas cutáneas (erupciones bullosas) o sistémicas. En algunos casos puede ser necesario discontinuar el tratamiento. Se han reportado incrementos asintomáticos y reversibles en los recuentos de plaquetas y en los valores de enzimas hepáticas. Con un porcentaje mayor o igual al 2% se ha descrito hematuria en algunos pacientes.

**Interacciones:**

**Interacciones medicamentosas:** ante de la terapia con enoxaparina sódica se recomienda discontinuar la administración de agentes que afecten la hemostasia, a menos que estén estrictamente indicados. Estos agentes incluyen medicaciones tales como: salicilatos sistémicos, ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo ketorolaco, dextran 40, ticlopidina y clopidogrel, glucocorticoides sistémicos, trombolíticos y anticoagulantes. Otros agentes antiplaquetarios incluyendo antagonistas de glicoproteína





IIb/IIIa. Si la combinación está indicada, cuando sea apropiado, la enoxaparina sódica debe usarse con un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio. Es importante conocer que la Levotiroxina incrementa el efecto de los anticoagulantes y puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante si una hipoprotrombinemia excesiva y un sangrado quieren evitarse.

La dipirona aumenta el riesgo de sangrado con heparinas de bajo peso molecular.

Vía de administración: intravenosa, Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis:

General: Profilaxis de trombosis venosa en pacientes quirúrgicos: en pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ej., cirugía abdominal), la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg o 40 mg administrados 1 vez al día por inyección S.C. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (por ej., cirugía ortopédica), la dosis recomendada de enoxaparina sódica por inyección S.C. es de 40 mg administrados 1 vez al día, con inicio de 12 horas antes de la cirugía. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 7 a 10 días. Tratamientos más prolongados pueden ser apropiados en algunos pacientes, y la enoxaparina sódica debe continuarse durante todo el tiempo en que haya riesgo de trombo-embolismo venoso y hasta que el paciente sea ambulatorio. En cirugía ortopédica la terapia continua con 40 mg administrados 1 vez al día durante 3 semanas después de la terapia inicial, ha demostrado ser beneficiosa. Para recomendaciones especiales respecto a intervalo de dosificación para anestesia espinal/epidural y procedimientos de revascularización coronaria percutánea ver la sección de Advertencias.

Profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes médicos: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg 1 vez al día mediante inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que se retorne a la situación ambulatoria plena, durante un máximo de 14 días.

Tratamiento de trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar: la enoxaparina sódica puede ser administrada subcutáneamente como 1 dosis única de 1,5 mg/kg o como 2 inyecciones diarias de 1 mg/kg. En pacientes con alteraciones tromboembólicas complicadas, se recomienda una dosis de 1 mg/kg 2 veces al día. El tratamiento con enoxaparina sódica generalmente se prescribe por un período promedio de 10 días. La terapia anticoagulante oral debe iniciarse cuando sea adecuado, y el tratamiento con enoxaparina debe continuarse hasta haber logrado un efecto anticoagulante terapéutico (Relación Internacional de Normalización 2 a 3).

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg cada 12 horas, mediante inyección S.C., administrada



concomitantemente con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día). En estos pacientes el tratamiento de enoxaparina debe prescribirse por un mínimo de 2 días y continuarse hasta la estabilización clínica. La duración habitual del tratamiento es de 2 a 8 días.

Prevención de trombos extracorporales durante la hemodiálisis: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 1 mg/kg. Para pacientes con alto riesgo de hemorragia la dosis debe reducirse a 0,5 mg/kg para el acceso vascular doble o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular simple. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina sódica debe introducirse en la línea arterial del circuito al principio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis generalmente es suficiente para 4 horas de sesión; sin embargo, si se encuentran anillos de fibrina, por ejemplo, después de una sesión más prolongada que lo normal, puede administrarse una dosis adicional de 0,5 a 1 mg/kg.

Tratamiento del IM con elevación del segmento ST: la dosis recomendada de enoxaparina sódica es un bolo IV único de 30 mg más una dosis subcutánea de 1 mg/kg, seguida por 1 mg/kg subcutánea cada 12 horas (máximo 100 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por la dosificación de 1 mg/kg para las dosis restantes). Para la dosificación en pacientes mayores o iguales a 75 años no usar un bolo IV inicial. Inicie la dosificación con 0,75 mg/kg subcutáneo cada 12 horas (máximo 75 mg para las dos primeras dosis solamente, seguidas por 0,75 mg/kg para las dosis restantes. Para las demás indicaciones no se requiere reducción de las dosis en ancianos a menos que la función renal esté afectada.

Cuando se administra junto con un agente trombolítico (específico o no específico con fibrina), enoxaparina sódica se debe administrar entre 15 minutos antes y 30 minutos después del inicio de la terapia fibrinolítica todos los pacientes deben recibir ácido acetil salicílico (ASA) tan pronto como el paciente sea diagnosticado con IMEST y se mantendrá bajo este tratamiento (75 a 325 mg una vez al día), a menos que esté contraindicado.

La duración recomendada del tratamiento con enoxaparina sódica es de 8 días o hasta el alta hospitalaria, o lo que ocurra primero. Para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) si la última dosis de enoxaparina subcutánea se aplicó menos de 8 horas antes de la inflación del balón no es necesario aplicar dosis adicionales. Si la dosis por vía subcutánea se administra más de 8 horas antes de la inflación del balón se debe aplicar un bolo IV de 0,3 mg/kg de enoxaparina sódica.

#### Poblaciones especiales

Niños: no se han establecido la seguridad y la eficacia de la enoxaparina sódica en niños.

Adultos mayores: no es necesario un ajuste de dosis en los ancianos, a menos que existe deterioro de la función renal.

Insuficiencia renal grave: se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min), de acuerdo con las siguientes tablas, dado



que, en esta población de pacientes, la exposición a enoxaparina sódica está significativamente aumentada.

Ajustes de dosis recomendados para rangos terapéuticos:

| Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico: |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Dosis Estándar                                                                            | Insuficiencia renal severa                   |
| 1 mg/Kg SC c/12hr                                                                         | 1 mg/Kg SC c/24hr                            |
| 1.5 mg/Kg SC c/24hr 1 mg/Kg SC c/24hr                                                     | 1 mg/kg SC c/24hr                            |
| 30 mg bolo IV único más                                                                   | 30 mg bolo IV único más 1 mg/Kg              |
| 1 mg/Kg SC seguido por 1 mg/Kg<br>SC dos veces al día                                     | SC seguido por 1 mg/Kg<br>SC una vez al día  |
| Pacientes ancianos > de 75 años de edad (Para indicación de ISMST exclusivamente).        |                                              |
| 0.75 mg/Kg SC dos veces al día,<br>sin bolo inicial.                                      | 1 mg/Kg SC una vez al día, sin bolo inicial. |

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

| Dosificación estándar           | Falla Renal Severa              |
|---------------------------------|---------------------------------|
| 40 mg subcutáneo una vez al día | 20 mg subcutáneo una vez al día |
| 20 mg subcutáneo una vez al día | 20 mg subcutáneo una vez al día |

Los ajustes de dosis recomendados no son aplicables a la indicación en hemodiálisis.

Insuficiencia renal moderada y leve: a pesar de que no hay recomendación de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 – 50 ml/min) y leve (clearance de creatinina 50 – 80 ml/min) se recomienda un monitoreo estrecho.

Insuficiencia hepática: en la ausencia de estudios clínicos, debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración:

Inyección subcutánea: enoxaparina sódica se aplica por vía subcutánea para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, tratamiento de la trombosis venosa profunda, tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (sin onda Q). Tratamiento del IM con elevación del segmento ST.

Inyección IV en bolo: para el infarto del miocardio con elevación del segmento S.T., el tratamiento se debe iniciar con una inyección IV en bolo, seguida inmediatamente por una inyección subcutánea.



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

**Técnica de inyección intravenosa en bolo (para indicación de IMEST solamente):** enoxaparina sódica se debe administrar a través de la línea intravenosa. No se debe mezclar ni coadministrar con otros medicamentos. Para evitar la posible mezcla de enoxaparina sódica con otros medicamentos, el acceso intravenoso elegido debe lavarse con una cantidad suficiente de solución salina o dextrosa antes y luego de la administración intravenosa en bolo de enoxaparina sódica, para limpiar la línea de restos de medicamentos. Enoxaparina sódica se puede administrar con seguridad junto con solución salina normal (NaCl 0.9%) o dextrosa 5% en agua.

**Bolo inicial de 30 mg:** para el bolo inicial de 30 mg, usando una jeringa graduada prellenada con enoxaparina sódica descarte el volumen en exceso hasta retener solamente 30 mg (0,3 ml) en la jeringa. Ahora la dosis de 30 mg puede inyectarse directamente en la línea intravenosa.

**Bolo adicional para ICO** cuando la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación del balón: para pacientes manejados con intervención coronaria percutánea (ICP) se debe administrar un bolo IV adicional de 0,3 ml/kg si la última inyección SC se aplicó más de 8 horas antes de la inflación de balón y administración (tratamiento de IMEST agudo).

Con el objetivo de asegurar la exactitud del pequeño volumen que se inyecta, se recomienda diluir el medicamento hasta 3 mg/ml.

Para obtener una solución de 3 mg/ml usando una jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica, se recomienda usar una bolsa de infusión de 50 ml usando solución salina normal (0,9%) o dextrosa 5% en agua de la siguiente manera:

Retire 30 ml de la bolsa de infusión con una jeringa y descarte el líquido, inyecte el contenido completo de la jeringa prellenada de 60 mg de enoxaparina sódica en los 20 ml restantes en la bolsa. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa, retire el volumen requerido de la solución diluida con una jeringa para la administración en la línea intravenosa.

Después de completar la dilución, el volumen a inyectar se puede calcular usando la siguiente fórmula (volumen de solución diluida (ml) = peso del paciente (kg) x 0,1) o usando la tabla que se presenta debajo. Se recomienda preparar la dilución inmediatamente antes de usar.

**Volumen a inyectar a través de la línea intravenosa después de hacer la dilución:**



| (Peso Kg.) | Dosis requerida<br>0.3 mg/kg (mg) | Volumen a inyectar de la dilución final a una<br>concentración de 3 mg/mL (mL) |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 45         | 13.5                              | 4.5                                                                            |
| 50         | 15.0                              | 5.0                                                                            |
| 55         | 16.5                              | 5.5                                                                            |
| 60         | 18.0                              | 6.0                                                                            |
| 65         | 19.5                              | 6.5                                                                            |
| 70         | 21.0                              | 7.0                                                                            |
| 75         | 22.5                              | 7.5                                                                            |
| 80         | 24.0                              | 8.0                                                                            |
| 85         | 25.5                              | 8.5                                                                            |
| 90         | 27.0                              | 9.0                                                                            |
| 95         | 28.5                              | 9.5                                                                            |
| 100        | 30.0                              | 10                                                                             |

Indicaciones de uso del dispositivo de seguridad Bioclicic:

Administración subcutánea:

- Retire el protector plástico que cubre el extremo de la jeringa.

La jeringa prellenada desechable está lista para su uso inmediato. Preferentemente, la inyección de aplicarse cuando el paciente esté acostado. La enoxaparina sódica se administra mediante inyección S.C. profunda. No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco al usar las jeringas prellenadas de 20 y 40 mg.

- Inserte la aguja en la piel del paciente y administre el medicamento.

La administración debe alternarse entre la pared abdominal antero-lateral o postero-lateral izquierda y derecha. Debe introducirse verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con delicadeza entre los dedos pulgar e índice y presionar suavemente el émbolo de la jeringa hasta el final. No debe soltarse el pliegue de la piel hasta completar la inyección. No masajear el sitio de la inyección después de la administración.

En pacientes obesos no se recomienda la formación del pliegue. En pacientes no obesos si se recomienda la formación del pliegue. En cuanto a la duración del tiempo de aplicación una técnica de inyección de 30 segundos de duración o una espera de 10 segundos antes de retirar la aguja después de administrar el fármaco durante otros 10 segundos, se relacionan con menores tasas de hematomas y hematomas más pequeños que cuando se usa una técnica de aplicación de solo 10 segundo de duración (Balci Akpinar R, Celebioglu A, Effect of injection duration on bruising associated with subcutaneous heparin: a quasi-experimental within-subject design. Int J Nurs Stud 2008 Jun; 45(6): 812-7).

- Al final de la inyección, la tapa de la aguja se libera automáticamente.
- Se retira la aguja del paciente, la cubierta de la aguja permanece en contacto con la piel.
- El dispositivo de seguridad está activado.
- Deseche el dispositivo en un recipiente adecuado.





Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2019021093 del 28 de mayo de 2019, en el sentido de tener en cuenta los documentos allegados como respuesta a auto No 2018015130:

- I. Sea tenida en cuenta la documentación allegada mediante radicados:  
20181196160 de septiembre 25 de 2018  
20191013375 de enero 25 de 2019  
20191017095 de enero 31 de 2019
- II. Continuar con la Evaluación farmacológica de la referencia y REPONER la Resolución No 2019021093 del 28 de mayo de 2019

**CONCEPTO:** Analizada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que no se dio respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad, los cuales serán detallados en el acto administrativo. Asimismo, el plan de farmacovigilancia y el informe periódico de seguridad de corte 2007-10-05 a 2017-09-04 (IPS) no están alineados con lo establecido en la Resolución 213 de 2022 *Por la cual se adopta la "Guía para la Elaboración de Planes de Gestión de Riesgo de Medicamentos de Síntesis Química con nuevos ingredientes farmacéuticos activos y medicamentos biológicos"*. Por lo anterior, la Sala recomienda ratificar la negación del producto de la referencia.

Siendo las 16:00 del día 7 de Junio de 2023, se da por terminada la sesión. Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

\_\_\_\_\_  
**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB





---

**JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

---

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMNNIMB

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ERWIN GUZMÁN AURELA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB