



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 14 DE 2021

SESIÓN EXTRAORDINARIA 07 y 10 DE MAYO DE 2021

SESIÓN DEL 18 AL 21 Y 24 DE MAYO DE 2021

SESIÓN DEL 15 AL 18 Y 21 DE JUNIO DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 12, 13, 14, 15 y 16 DE JULIO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Andrey Forero Espinosa
Edwin Leonardo Lopez Ortega
Guillermo José Pérez Blanco

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Invitados:
Adriana Magally Monsalve Arias

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 13 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VOCABRIA 200mg/mL SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20202035
Radicado : 20211086531
Fecha : 04/05/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 200 mg de Cabotegravir (como ácido libre de cabotegravir).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

VOCABRIA inyectable está indicado en combinación con rilpivirina inyectable en el tratamiento de infección por VIH-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no tienen resistencia conocida o sospecha de la misma, ya sea a cabotegravir o rilpivirina.

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

- que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

VOCABRIA sólo está indicado para tratar el VIH en combinación con rilpivirina; por lo tanto, también debe consultarse la información para prescribir de rilpivirina.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. La administración de inducción oral de cabotegravir se utilizó en estudios clínicos para ayudar a identificar a los pacientes que podrían estar en riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad. Aunque no se ha observado hasta la fecha ninguna reacción de este tipo asociada a cabotegravir, los médicos deben permanecer vigilantes y suspender VOCABRIA y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron VOCABRIA con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con VOCABRIA deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA)

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

Las concentraciones residuales de la inyección de VOCABRIA pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de VOCABRIA al suspender el medicamento.

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

Para minimizar el riesgo de que se desarrolle Resistencia viral, es esencial desarrollar un régimen antirretroviral alterno, totalmente supresor antes de que transcurra más de un mes tras la inyección final de VOCABRIA si se dosificó mensualmente y antes de que transcurran más de dos meses tras la última inyección de VOCABRIA si se dosificó cada 2 meses. Si se sospecha fallo virológico, debe adoptarse un régimen alterno tan pronto sea posible.

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver Interacciones).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban VOCABRIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, estos pacientes deberán permanecer bajo observación clínica cercana por médicos expertos en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección

Aunque se ha comprobado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, es imposible excluir un riesgo residual. Deben tomarse en cuenta precauciones para evitar la transmisión, de acuerdo con las guías nacionales.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) para cabotegravir + rilpivirina fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; 201584 (FLAIR) y 201585 (ATLAS) (análisis acumulados) y 207966 ATLAS-2M en la Semana 48.

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 7. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia para estudios con dosificación mensual fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia3 (10%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con dosificación cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia3 (7%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 7 Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo
	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general
	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

¹ El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor abdominal, dolor en la región abdominal superior.

² La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

³ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: pirexia, incremento de temperatura corporal, sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados en el plazo de una semana después de las inyecciones.

⁴ Únicamente asociados con la formulación inyectable: Las reacciones en el sitio de inyección listados en la tabla han sido reportadas en 2 sujetos o más.



El perfil de seguridad general en la semana 96 y la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen CAB LA + RPV LA con Inyección Directa no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En cada uno de los tres estudios de Fase III, aproximadamente menor o igual que 1% de los sujetos discontinuó el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina debido a reacciones en el sitio de inyección (ISR).

En la dosificación mensual, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. En la dosificación cada 2 meses, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

La severidad de las reacciones en general fue leve (Grado 1, 70%-75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los sujetos). 3-4% de los sujetos experimentaron ISRs graves (Grado 3), y ningún sujeto experimentó ISRs Grado 4. La mediana de duración del total de eventos ISRs fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que reportaron ISRs se redujo con el transcurso del tiempo.

Aumento de peso

En la Semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron cabotegravir + rilpivirina aumentaron una mediana de 1.5 kg de peso; aquellos del grupo CAR aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, las medianas de aumento de peso en los grupos de cabotegravir + rilpivirina fueron de 1.3 kg y 1.8 kg respectivamente, en comparación a 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos CAR. En el período determinado de 48 semanas, en el estudio ATLAS-2M, la mediana de aumento de peso en ambos grupos de dosificación con CAB+RPV mensual y cada 2 meses fue de 1.0 kg.

Cambios en pruebas de laboratorio

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observó elevación de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron cabotegravir + rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con VOCABRIA + rilpivirina; los aumentos de lipasa de grado 3 y 4 se produjeron con mayor incidencia con VOCABRIA + rilpivirina en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos posteriores a la comercialización
No se cuenta con datos

Interacciones:

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina para interacciones asociadas.

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4. Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable. Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 6 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 6 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ralpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Ralpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se co-administra con ralpivirina.
Otros Agentes		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que cual está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 8%	<i>VOCABRIA, tabletas:</i> Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir la

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

		<i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA inyectable:</i> Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<i>VOCABRIA</i> tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral. <i>VOCABRIA inyectable:</i> La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i> .

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

VOCABRIA está indicado en combinación con rilpivirina para el tratamiento de VIH; por lo tanto, debe consultarse la información para prescripción de rilpivirina respecto de la dosificación recomendada.

Antes de comenzar con VOCABRIA, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Método de Administración

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Suspensión para Inyección

Consultar las Instrucciones para Uso para encontrar los pasos detallados del procedimiento de inyección (ver Instrucciones para Uso y Manejo).

VOCABRIA inyectable debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar VOCABRIA inyectable, el profesional de la salud debe tomar en cuenta el Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente para comprobar que la longitud de la aguja sea la suficiente para alcanzar el músculo glúteo.

Las inyecciones de cabotegravir y rilpivirina deben administrarse en sitios de inyección separados en el glúteo durante la misma visita.

Adultos

El proveedor de atención médica y el paciente pueden iniciar directamente con la terapia inyectable LA (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, las tabletas orales de VOCABRIA se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de VOCABRIA para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1).

Inducción oral (tabletas recubiertas)

Cuando se usa como inducción oral, se recomiendan tabletas orales de VOCABRIA durante aproximadamente un mes (por lo menos 28 días) en pacientes virológicamente suprimidos antes de iniciar VOCABRIA inyectable para determinar la tolerabilidad de cabotegravir. Las tabletas de VOCABRIA deben tomarse junto con las tabletas de rilpivirina.

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante 1 mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial ^a
VOCABRIA	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

^a ver la Tabla 2 para el programa de dosificación de inyección mensual y la Tabla 3 para el programa de dosificación de cada 2 meses.

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El último día de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Inyección de continuación

Después de la inyección inicial, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 2 mL (400 mg), administrada mensualmente. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para dosificación mensual de 2 mL.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa (mes 1) o Después de la inducción oral (mes 2)	Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg) administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después de la fecha del plan de dosificación programada de 3 mL cada 2 meses.

Tabla 3 Plan de Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos Recomendado

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa: meses 1 y 2, o Seguido de inducción oral: meses 2 y 3	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones Mensuales a Cada 2 Meses

Los pacientes que cambian del plan de inyección de continuación mensual al plan de dosificación de inyección de continuación cada 2 meses, deben recibir una sola inyección intramuscular de VOCABRIA de 3 mL (600 mg) un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 2 mL (400 mg) y después 3 mL (600 mg) cada 2 meses de ahí en adelante.

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones cada 2 meses a Inyecciones

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Mensuales.

Los pacientes que cambien de un programa de inyección de continuación cada 2 meses a un programa de dosis de continuación mensual deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de VOCABRIA 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y luego 400 mg mensualmente a partir de entonces.

Dosis faltante

Suspensión para inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones. Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados para comprobar que reanudar la terapia siga siendo adecuado (ver Tablas 4 y 5).

Falta de una inyección mensual

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) en combinación con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyección mensual. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación inyectable deberá reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia oral en pacientes que reciben dosificación de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg) tan pronto sea posible
> 2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) y después continuar siguiendo el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg).

Inyección faltante a los 2 meses

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) combinadas con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar la visita de inyección cada 2 meses. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de la terapia oral deberá tomarse 2 meses (+/- 7 días) después de la última dosis inyectable de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación de inyección debe reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, según se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación de inyección después de inyecciones faltantes o después de terapia oral en pacientes con dosificación de inyección cada 2 meses

Visita de inyección faltante	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL (600 mg) un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤3 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños
No se han establecido la seguridad y eficacia de VOCABRIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de VOCABRIA en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). VOCABRIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión VGDS04/IP102 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086531
- Información para prescribir versión VGDS04/IP102 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086531
- Plan de Manejo de Riesgo Versión 1.0 de 01 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211086531

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086531
- Información para prescribir versión VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086531
- Plan de Manejo de Riesgo Versión 1.0 de 01 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211086531

Composición:

Cada mL contiene 200 mg de Cabotegravir (como ácido libre de cabotegravir).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

VOCABRIA inyectable está indicado en combinación con rilpivirina inyectable en el tratamiento de infección por VIH-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH- 1 < 50 copias/mL) y no tienen resistencia conocida o sospecha de la misma, ya sea a cabotegravir o rilpivirina.

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

- que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

VOCABRIA sólo está indicado para tratar el VIH en combinación con rilpivirina; por lo tanto, también debe consultarse la información para prescribir de rilpivirina.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa.

Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. La administración de inducción oral de cabotegravir se utilizó en estudios clínicos para ayudar a identificar a los pacientes que podrían estar en riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad. Aunque no se ha observado hasta la fecha ninguna reacción de este tipo asociada a cabotegravir, los médicos deben permanecer vigilantes y suspender VOCABRIA y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada.

Hepatotoxicidad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron VOCABRIA con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con VOCABRIA deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA)

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

Las concentraciones residuales de la inyección de VOCABRIA pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de VOCABRIA al suspender el medicamento.

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

Para minimizar el riesgo de que se desarrolle Resistencia viral, es esencial desarrollar un régimen antirretroviral alterno, totalmente supresor antes de que transcurra más de un mes tras la inyección final de VOCABRIA si se dosificó mensualmente y antes de que transcurran más de dos meses tras la última inyección de VOCABRIA si se dosificó cada 2 meses.

Si se sospecha fallo virológico, debe adoptarse un régimen alterno tan pronto sea posible.

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver Interacciones).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban VOCABRIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, estos pacientes deberán permanecer bajo observación clínica cercana por médicos expertos en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección

Aunque se ha comprobado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, es imposible excluir un riesgo residual. Deben tomarse en cuenta precauciones para evitar la transmisión, de acuerdo con las guías nacionales.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) para cabotegravir + rilpivirina fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; 201584 (FLAIR) y 201585 (ATLAS) (análisis acumulados) y 207966 ATLAS-2M en la Semana 48.

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 7. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia para estudios con dosificación mensual fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia3 (10%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con dosificación cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia3 (7%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 7 Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo
	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general
	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

¹ El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor abdominal, dolor en la región abdominal superior.

² La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

³ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: pirexia, incremento de temperatura corporal, sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados en el plazo de una semana después de las inyecciones.

⁴ Únicamente asociados con la formulación inyectable: Las reacciones en el sitio de inyección listados en la tabla han sido reportadas en 2 sujetos o más.

El perfil de seguridad general en la semana 96 y la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen CAB LA + RPV LA con Inyección Directa no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En cada uno de los tres estudios de Fase III, aproximadamente menor o igual que 1% de los sujetos discontinuó el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina debido a reacciones en el sitio de inyección (ISR).

En la dosificación mensual, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. En la dosificación cada 2 meses, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

La severidad de las reacciones en general fue leve (Grado 1, 70%-75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los sujetos). 3-4% de los sujetos experimentaron ISRs graves (Grade 3), y ningún sujeto experimentó ISRs Grado 4. La mediana de duración del total de eventos ISRs fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que reportaron ISRs se redujo con el transcurso del tiempo.



Aumento de peso

En la Semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron cabotegravir + rilpivirina aumentaron una mediana de 1.5 kg de peso; aquellos del grupo CAR aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, las medianas de aumento de peso en los grupos de cabotegravir + rilpivirina fueron de 1.3 kg y 1.8 kg respectivamente, en comparación a 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos CAR. En el período determinado de 48 semanas, en el estudio ATLAS-2M, la mediana de aumento de peso en ambos grupos de dosificación con CAB+RPV mensual y cada 2 meses fue de 1.0 kg.

Cambios en pruebas de laboratorio

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observó elevación de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron cabotegravir + rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con VOCABRIA + rilpivirina; los aumentos de lipasa de grado 3 y 4 se produjeron con mayor incidencia con VOCABRIA + rilpivirina en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina.

Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Datos posteriores a la comercialización
No se cuenta con datos

Interacciones:

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina para interacciones asociadas.

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4.

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4. Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC50=0.81 µM) y OAT3 (IC50=0.41 µM) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable.

Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 6 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 6 Interacciones farmacológicas



Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Ralpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Ralpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se co-administra con ralpivirina.
Otros Agentes		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _t ↓ 8%	<i>VOCABRIA</i> , tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir la

		<i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA inyectable:</i> Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<i>VOCABRIA</i> tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral. <i>VOCABRIA inyectable:</i> La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i> .

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

VOCABRIA está indicado en combinación con rilpivirina para el tratamiento de VIH; por lo tanto, debe consultarse la información para prescripción de rilpivirina respecto de la dosificación recomendada.

Antes de comenzar con **VOCABRIA**, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Método de Administración

Suspensión para Inyección

Consultar las Instrucciones para Uso para encontrar los pasos detallados del procedimiento de inyección (ver Instrucciones para Uso y Manejo).

VOCABRIA inyectable debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar VOCABRIA inyectable, el profesional de la salud debe tomar en cuenta el Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente para comprobar que la longitud de la aguja sea la suficiente para alcanzar el músculo glúteo.

Las inyecciones de cabotegravir y rilpivirina deben administrarse en sitios de inyección separados en el glúteo durante la misma visita.

Adultos

El proveedor de atención médica y el paciente pueden iniciar directamente con la terapia inyectable LA (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, las tabletas orales de VOCABRIA se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de VOCABRIA para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1).

Inducción oral (tabletas recubiertas)

Cuando se usa como inducción oral, se recomiendan tabletas orales de VOCABRIA durante aproximadamente un mes (por lo menos 28 días) en pacientes virológicamente suprimidos antes de iniciar VOCABRIA inyectable para determinar la tolerabilidad de cabotegravir. Las tabletas de VOCABRIA deben tomarse junto con las tabletas de rilpivirina.

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante 1 mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial ^a
VOCABRIA	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

^a ver la Tabla 2 para el programa de dosificación de inyección mensual y la Tabla 3 para el programa de dosificación de cada 2 meses.

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El último día de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Inyección de continuación

Después de la inyección inicial, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 2 mL (400 mg), administrada mensualmente. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para dosificación mensual de 2 mL.

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa (mes 1) o Después de la inducción oral (mes 2)	Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg) administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después de la fecha del plan de dosificación programada de 3 mL cada 2 meses.

Tabla 3 Plan de Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos Recomendado

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa: meses 1 y 2, o Seguido de inducción oral: meses 2 y 3	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones Mensuales a Cada 2 Meses

Los pacientes que cambian del plan de inyección de continuación mensual al plan de dosificación de inyección de continuación cada 2 meses, deben recibir una sola inyección intramuscular de VOCABRIA de 3 mL (600 mg) un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 2 mL (400 mg) y después 3 mL (600 mg) cada 2 meses de ahí en adelante.

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones cada 2 meses a Inyecciones Mensuales.

Los pacientes que cambien de un programa de inyección de continuación cada 2 meses a un programa de dosis de continuación mensual deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de VOCABRIA 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y luego 400 mg mensualmente a partir de entonces.

Dosis faltante

Suspensión para inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones. Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados para comprobar que reanudar la terapia siga siendo adecuado (ver Tablas 4 y 5).

Falta de una inyección mensual

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) en combinación con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyección mensual. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación inyectable deberá reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia oral en pacientes que reciben dosificación de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg) tan pronto sea posible
> 2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) y después continuar siguiendo el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg).

Inyección faltante a los 2 meses

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) combinadas con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar la visita de inyección cada 2 meses. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de la terapia oral deberá tomarse 2 meses (+/- 7 días) después de la última dosis inyectable de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación de inyección debe reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, según se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación de inyección después de inyecciones faltantes o después de terapia oral en pacientes con dosificación de inyección cada 2 meses

Visita de inyección faltante	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL (600 mg) un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤3 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños
No se han establecido la seguridad y eficacia de VOCABRIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de VOCABRIA en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). VOCABRIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: (4.1.3.0.N10).



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto VOCABRIA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 y la información para prescribir version VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211086531.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.1.2. VOCABRIA® 30mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20202041
Radicado : 20211086652
Fecha : 04/05/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Cabotegravir.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de VOCABRIA están indicadas en combinación con las tabletas de rilpivirina para tratamiento a corto plazo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH)-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no presentan resistencia conocida o sospecha de la misma a cabotegravir o rilpivirina para:

- inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de la inyección de acción prolongada (LA) de VOCABRIA.
- terapia oral para adultos que se perderán la administración planeada de la inyección de VOCABRIA.

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

- que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

VOCABRIA sólo está indicado para tratar el VIH en combinación con rilpivirina; por lo tanto, también debe consultarse la información para prescribir de rilpivirina.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa.

Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. La administración de inducción oral de cabotegravir se utilizó en estudios clínicos para ayudar a identificar a los pacientes que podrían estar en riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad. Aunque no se ha observado hasta la fecha ninguna reacción de este tipo asociada a cabotegravir, los médicos deben permanecer vigilantes y suspender VOCABRIA y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada.

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron VOCABRIA con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con VOCABRIA deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA)

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

Las concentraciones residuales de la inyección de VOCABRIA pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de VOCABRIA al suspender el medicamento.

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

Para minimizar el riesgo de que se desarrolle Resistencia viral, es esencial desarrollar un régimen antirretroviral alterno, totalmente supresor antes de que transcurra más de un mes tras la inyección final de VOCABRIA si se dosificó mensualmente y antes de que transcurran más de dos meses tras la última inyección de VOCABRIA si se dosificó cada 2 meses. Si se sospecha fallo virológico, debe adoptarse un régimen alterno tan pronto sea posible.

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver Interacciones).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban VOCABRIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, estos pacientes deberán permanecer bajo observación clínica cercana por médicos expertos en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección

Aunque se ha comprobado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, es imposible excluir un riesgo residual. Deben tomarse en cuenta precauciones para evitar la transmisión, de acuerdo con las guías nacionales.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) para cabotegravir + rilpivirina fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; 201584 (FLAIR) y 201585 (ATLAS) (análisis acumulados) y 207966 ATLAS-2M en la Semana 48.

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 7. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia para estudios con dosificación mensual fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia3 (10%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con dosificación cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia3 (7%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 7 Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo
	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general
	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

¹ El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor abdominal, dolor en la región abdominal superior.

² La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

³ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: pirexia, incremento de temperatura corporal, sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados en el plazo de una semana después de las inyecciones.

⁴ Únicamente asociados con la formulación inyectable: Las reacciones en el sitio de inyección listados en la tabla han sido reportadas en 2 sujetos o más.



El perfil de seguridad general en la semana 96 y la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen CAB LA + RPV LA con Inyección Directa no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En cada uno de los tres estudios de Fase III, aproximadamente menor o igual que 1% de los sujetos discontinuó el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina debido a reacciones en el sitio de inyección (ISR).

En la dosificación mensual, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. En la dosificación cada 2 meses, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

La severidad de las reacciones en general fue leve (Grado 1, 70%-75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los sujetos). 3-4% de los sujetos experimentaron ISRs graves (Grado 3), y ningún sujeto experimentó ISRs Grado 4. La mediana de duración del total de eventos ISRs fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que reportaron ISRs se redujo con el transcurso del tiempo.

Aumento de peso

En la Semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron cabotegravir + rilpivirina aumentaron una mediana de 1.5 kg de peso; aquellos del grupo CAR aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, las medianas de aumento de peso en los grupos de cabotegravir + rilpivirina fueron de 1.3 kg y 1.8 kg respectivamente, en comparación a 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos CAR. En el período determinado de 48 semanas, en el estudio ATLAS-2M, la mediana de aumento de peso en ambos grupos de dosificación con CAB+RPV mensual y cada 2 meses fue de 1.0 kg.

Cambios en pruebas de laboratorio

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observó elevación de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron cabotegravir + rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con VOCABRIA + rilpivirina; los aumentos de lipasa de grado 3 y 4 se produjeron con mayor incidencia con VOCABRIA + rilpivirina en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos posteriores a la comercialización
No se cuenta con datos

Interacciones:

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina para interacciones asociadas.

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4. Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable. Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 6 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 6 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Ralpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 14% Ralpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{max} ↓ 4% C _τ ↓ 8%	Ralpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se co-administra con ralpivirina.
Otros Agentes		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que cual está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{max} ↓ 17% C _τ ↓ 8%	<i>VOCABRIA</i> , tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir la

		<i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA</i> inyectable: Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<i>VOCABRIA</i> tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral. <i>VOCABRIA</i> inyectable: La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C_{max} ↓ 8% C_τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i>.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

VOCABRIA está indicado en combinación con rilpivirina para el tratamiento de VIH; por lo tanto, debe consultarse la información para prescripción de rilpivirina respecto de la dosificación recomendada.

Antes de comenzar con VOCABRIA, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Método de Administración

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tableta recubierta

VOCABRIA puede tomarse con o sin alimentos. Cuando se toma de manera simultánea a rilpivirina, VOCABRIA debe tomarse con alimentos.

Adultos

El proveedor de atención médica y el paciente pueden iniciar directamente con la terapia inyectable LA (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, las tabletas orales de VOCABRIA se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de VOCABRIA para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1).

Inducción oral (tabletas recubiertas)

Cuando se usa como inducción oral, se recomiendan tabletas orales de VOCABRIA durante aproximadamente un mes (por lo menos 28 días) en pacientes virológicamente suprimidos antes de iniciar VOCABRIA inyectable para determinar la tolerabilidad de cabotegravir. Las tabletas de VOCABRIA deben tomarse junto con las tabletas de rilpivirina.

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante 1 mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial ^a
VOCABRIA	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

^a ver la Tabla 2 para el programa de dosificación de inyección mensual y la Tabla 3 para el programa de dosificación de cada 2 meses.

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El último día de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Inyección de continuación

Después de la inyección inicial, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 2 mL (400 mg), administrada mensualmente. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para dosificación mensual de 2 mL.

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa (mes 1) o Después de la inducción oral (mes 2)	Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg) administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después de la fecha del plan de dosificación programada de 3 mL cada 2 meses.

Tabla 3 Plan de Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos Recomendado

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa: meses 1 y 2, o Seguido de inducción oral: meses 2 y 3	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones Mensuales a Cada 2 Meses

Los pacientes que cambian del plan de inyección de continuación mensual al plan de dosificación de inyección de continuación cada 2 meses, deben recibir una sola inyección intramuscular de VOCABRIA de 3 mL (600 mg) un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 2 mL (400 mg) y después 3 mL (600 mg) cada 2 meses de ahí en adelante.

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones cada 2 meses a Inyecciones Mensuales.

Los pacientes que cambien de un programa de inyección de continuación cada 2 meses a un programa de dosis de continuación mensual deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de VOCABRIA 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y luego 400 mg mensualmente a partir de entonces.

Dosis faltante

Suspensión para inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones. Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados para comprobar que reanudar la terapia siga siendo adecuado (ver Tablas 4 y 5).

Falta de una inyección mensual

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) en combinación con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyección mensual. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación inyectable deberá reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia oral en pacientes que reciben dosificación de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg) tan pronto sea posible
> 2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) y después continuar siguiendo el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg).

Inyección faltante a los 2 meses

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) combinadas con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar la visita de inyección cada 2 meses. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de la terapia oral deberá tomarse 2 meses (+/- 7 días) después de la última dosis inyectable de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación de inyección debe reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, según se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación de inyección después de inyecciones faltantes o después de terapia oral en pacientes con dosificación de inyección cada 2 meses

Visita de inyección faltante	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL (600 mg) un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤3 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños
No se han establecido la seguridad y eficacia de VOCABRIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de VOCABRIA en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). VOCABRIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión VGDS04/IP102 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086652
- Información para prescribir versión VGDS04/IP102 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086652
- Plan de Manejo de Riesgo Versión 1.0 de 01 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211086652

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086652
- Información para prescribir versión VGDS04/IPI02 de 15 de marzo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211086652
- Plan de Manejo de Riesgo Versión 1.0 de 01 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211086652

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 30 mg de Cabotegravir.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de VOCABRIA están indicadas en combinación con las tabletas de rilpivirina para tratamiento a corto plazo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH)-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no presentan resistencia conocida o sospecha de la misma a cabotegravir o rilpivirina para:

- inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de la inyección de acción prolongada (LA) de VOCABRIA.
- terapia oral para adultos que se perderán la administración planeada de la inyección de VOCABRIA.

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

- que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

VOCABRIA sólo está indicado para tratar el VIH en combinación con rilpivirina; por lo tanto, también debe consultarse la información para prescribir de rilpivirina.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa.

Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. La administración de inducción oral de cabotegravir se utilizó en estudios clínicos para ayudar a identificar a los pacientes que podrían estar en riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad. Aunque no se ha observado hasta la fecha ninguna reacción de este tipo asociada a cabotegravir, los médicos deben permanecer vigilantes y suspender VOCABRIA y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron VOCABRIA con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con VOCABRIA deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA)

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

Las concentraciones residuales de la inyección de VOCABRIA pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de VOCABRIA al suspender el medicamento.

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

Para minimizar el riesgo de que se desarrolle Resistencia viral, es esencial desarrollar un régimen antirretroviral alterno, totalmente supresor antes de que transcurra más de un mes tras la inyección final de VOCABRIA si se dosificó mensualmente y antes de que transcurran más de dos meses tras la última inyección de VOCABRIA si se dosificó cada 2 meses.

Si se sospecha fallo virológico, debe adoptarse un régimen alterno tan pronto sea posible.

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición (ver Interacciones).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciban VOCABRIA o cualquier otra terapia antirretroviral aún podrían desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, estos pacientes deberán permanecer bajo observación clínica cercana por médicos expertos en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección

Aunque se ha comprobado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, es imposible excluir un riesgo residual. Deben tomarse en cuenta precauciones para evitar la transmisión, de acuerdo con las guías nacionales.

Tratamiento concomitante con rilpivirina

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina.

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) para cabotegravir + rilpivirina fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; 201584 (FLAIR) y 201585 (ATLAS) (análisis acumulados) y 207966 ATLAS-2M en la Semana 48.

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 7. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia para estudios con dosificación mensual fueron reacciones en el sitio de inyección (hasta un 84%), cefalea (hasta 12%) y pirexia3 (10%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en el estudio ATLAS-2M con dosificación cada 2 meses fueron reacciones en el sitio de inyección (76%), cefalea (7%) y pirexia3 (7%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 7 Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina
Trastornos psiquiátricos	Común	Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	Común	Mareo
	No común	Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos digestivos	Común	Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea
Trastornos hepatobiliares	No común	Hepatotoxicidad

Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general
	No común	Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración)
Investigaciones	Común	Aumento de peso
	No común	Incremento de transaminasa

¹ El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor abdominal, dolor en la región abdominal superior.

² La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

³ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: pirexia, incremento de temperatura corporal, sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados en el plazo de una semana después de las inyecciones.

⁴ Únicamente asociados con la formulación inyectable: Las reacciones en el sitio de inyección listados en la tabla han sido reportadas en 2 sujetos o más.

El perfil de seguridad general en la semana 96 y la semana 124 en el estudio FLAIR fue consistente con el observado en la semana 48, sin nuevos hallazgos de seguridad identificados.

En la fase de extensión del estudio FLAIR, al iniciar el régimen CAB LA + RPV LA con Inyección Directa no se identificaron nuevos problemas de seguridad relacionados con la omisión de la fase de inducción oral.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En cada uno de los tres estudios de Fase III, aproximadamente menor o igual que 1% de los sujetos discontinuó el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina debido a reacciones en el sitio de inyección (ISR).

En la dosificación mensual, de 30393 inyecciones, se reportaron 6815 ISRs. En la dosificación cada 2 meses, de 8470 inyecciones, se reportaron 2507 ISRs.

La severidad de las reacciones en general fue leve (Grado 1, 70%-75% de los sujetos) o moderadas (Grado 2, 27%-36% de los sujetos). 3-4% de los sujetos experimentaron ISRs graves (Grade 3), y ningún sujeto experimentó ISRs Grado 4. La mediana de duración del total de eventos ISRs fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que reportaron ISRs se redujo con el transcurso del tiempo.



Aumento de peso

En la Semana 48, los sujetos de los estudios FLAIR y ATLAS, que recibieron cabotegravir + rilpivirina aumentaron una mediana de 1.5 kg de peso; aquellos del grupo CAR aumentaron una mediana de 1.0 kg (análisis agrupado). En los estudios individuales FLAIR y ATLAS, las medianas de aumento de peso en los grupos de cabotegravir + rilpivirina fueron de 1.3 kg y 1.8 kg respectivamente, en comparación a 1.5 kg y 0.3 kg en los grupos CAR. En el período determinado de 48 semanas, en el estudio ATLAS-2M, la mediana de aumento de peso en ambos grupos de dosificación con CAB+RPV mensual y cada 2 meses fue de 1.0 kg.

Cambios en pruebas de laboratorio

Se observaron incrementos pequeños no progresivos en bilirrubina total (sin ictericia clínica) con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejen la competencia entre cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de depuración común (UGT1A1).

Se observó elevación de transaminasas (ALT/AST) en sujetos que recibieron cabotegravir + rilpivirina durante los estudios clínicos. Estas elevaciones se atribuyeron principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos tuvieron elevaciones de transaminasas atribuidas a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el medicamento.

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con VOCABRIA + rilpivirina; los aumentos de lipasa de grado 3 y 4 se produjeron con mayor incidencia con VOCABRIA + rilpivirina en comparación con el grupo CAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento.

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina.

Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Datos posteriores a la comercialización

No se cuenta con datos

Interacciones:

VOCABRIA está indicado para el tratamiento de VIH en combinación con rilpivirina, y por lo tanto, deberá consultarse también la información para prescripción de rilpivirina para interacciones asociadas.

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4.

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1,

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4. Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC50=0.81 µM) y OAT3 (IC50=0.41 µM) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable.

Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 6 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 6 Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Agentes Antivirales para VIH-1		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _τ ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.

nucleósido: Etravirina		
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 5% C _t ↑ 14% Rilpivirina ↔ AUC ↓ 1% C _{máx} ↓ 4% C _t ↓ 8%	Rilpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de <i>VOCABRIA</i> cuando se co-administra con rilpivirina.
Otros Agentes		
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% C _{máx} ↓ 17% C _t ↓ 8%	<i>VOCABRIA, tabletas:</i> Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis. Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i> , debe consultarse la información para prescribir la

		<i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina. <i>VOCABRIA inyectable:</i> Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	<i>VOCABRIA</i> tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral. <i>VOCABRIA inyectable:</i> La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i> .

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La terapia debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por VIH.

VOCABRIA está indicado en combinación con rilpivirina para el tratamiento de VIH; por lo tanto, debe consultarse la información para prescripción de rilpivirina respecto de la dosificación recomendada.

Antes de comenzar con **VOCABRIA**, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Método de Administración

Tableta recubierta

VOCABRIA puede tomarse con o sin alimentos. Cuando se toma de manera simultánea a rilpivirina, VOCABRIA debe tomarse con alimentos.

Adultos

El proveedor de atención médica y el paciente pueden iniciar directamente con la terapia inyectable LA (ver las Tablas 2 y 3 para las recomendaciones de dosificación mensual y cada 2 meses, respectivamente).

Alternativamente, las tabletas orales de VOCABRIA se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de VOCABRIA para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1).

Inducción oral (tabletas recubiertas)

Cuando se usa como inducción oral, se recomiendan tabletas orales de VOCABRIA durante aproximadamente un mes (por lo menos 28 días) en pacientes virológicamente suprimidos antes de iniciar VOCABRIA inyectable para determinar la tolerabilidad de cabotegravir. Las tabletas de VOCABRIA deben tomarse junto con las tabletas de rilpivirina.

Tabla 1 Programa de dosificación de inducción oral en Adultos.

	INDUCCIÓN ORAL
Medicamento	Durante 1 mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial ^a
VOCABRIA	30 mg una vez al día
Rilpivirina	25 mg una vez al día

^a ver la Tabla 2 para el programa de dosificación de inyección mensual y la Tabla 3 para el programa de dosificación de cada 2 meses.

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El último día de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Inyección de continuación

Después de la inyección inicial, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 2 mL (400 mg), administrada mensualmente. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada para dosificación mensual de 2 mL.

Tabla 2 Plan de Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos Recomendado

	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa (mes 1) o Después de la inducción oral (mes 2)	Un mes después de la inyección inicial y mensualmente en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	2 mL (400 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	2 mL (600 mg)

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).
Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg).

Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de continuación de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg) administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir la inyección hasta 7 días antes o después de la fecha del plan de dosificación programada de 3 mL cada 2 meses.

Tabla 3 Plan de Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos Recomendado

	INYECCIONES INICIALES	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN
Medicamento	Inyección directa: meses 1 y 2, o Seguido de inducción oral: meses 2 y 3	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante
VOCABRIA	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)
Rilpivirina	3 mL (900 mg)	3 mL (900 mg)

Cambio en la frecuencia de dosificación

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones Mensuales a Cada 2 Meses

Los pacientes que cambian del plan de inyección de continuación mensual al plan de dosificación de inyección de continuación cada 2 meses, deben recibir una sola inyección intramuscular de VOCABRIA de 3 mL (600 mg) un mes después de la última dosis de inyección de continuación de 2 mL (400 mg) y después 3 mL (600 mg) cada 2 meses de ahí en adelante.

Recomendaciones de dosificación al cambiar de Inyecciones cada 2 meses a Inyecciones Mensuales.

Los pacientes que cambien de un programa de inyección de continuación cada 2 meses a un programa de dosis de continuación mensual deben recibir una única inyección intramuscular de 400 mg de VOCABRIA 2 meses después de la última dosis de inyección de continuación de 600 mg y luego 400 mg mensualmente a partir de entonces.

Dosis faltante

Suspensión para inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones. Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados para comprobar que reanudar la terapia siga siendo adecuado (ver Tablas 4 y 5).

Falta de una inyección mensual

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) en combinación con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar hasta 2 visitas consecutivas de inyección mensual. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse un mes (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación inyectable deberá reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, como se recomienda en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia oral en pacientes que reciben dosificación de inyección mensual

Tiempo desde la última inyección	Recomendación
≤ 2 meses:	Continuar con el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg) tan pronto sea posible
> 2 meses:	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) y después continuar siguiendo el plan de dosificación mensual de inyecciones de 2 mL (400 mg).

Inyección faltante a los 2 meses

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se puede usar tabletas de VOCABRIA (30 mg) combinadas con tabletas de rilpivirina (25 mg) una vez al día para reemplazar la visita de inyección cada 2 meses. Para duraciones de la terapia oral superiores a dos meses, se recomienda un régimen oral alternativo.

La primera dosis de la terapia oral deberá tomarse 2 meses (+/- 7 días) después de la última dosis inyectable de VOCABRIA o rilpivirina. La dosificación de inyección debe

reanudarse el día en que se complete la dosificación oral, según se recomienda en la Tabla 5.

Tabla 5 Recomendaciones de dosificación de inyección después de inyecciones faltantes o después de terapia oral en pacientes con dosificación de inyección cada 2 meses

Visita de inyección faltante	Tiempo desde la última inyección	Recomendación (todas las inyecciones son de 3 mL)
Inyección 2	≤ 2 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	> 2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg) seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL (600 mg) un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
Inyección 3 o posterior	≤3 meses	Reanudar con la inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto sea posible y continuar con el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.
	>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda inyección de inicio de 3 mL un mes más tarde. Después seguir el plan de dosificación de inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños
No se han establecido la seguridad y eficacia de VOCABRIA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de VOCABRIA en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). VOCABRIA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: (4.1.3.0.N10).

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto VOCABRIA. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version VGDS04/IPi02 de 15 de marzo de 2021 y la información para prescribir version VGDS04/IPi02 de 15 de marzo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211086652.



Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.1.1.3. KERENDIA 10MG
KERENDIA 20MG**

Expediente : 20202931 / 20202924
Radicado : 20211097671 / 20211097641
Fecha : 20/05/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Finerenona
Cada tableta contiene 20 mg de Finerenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Kerendia® está indicado para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2.

Contraindicaciones:

Kerendia® está contraindicado en pacientes:

- que estén tomando medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, claritromicina, telitromicina y nefazodona) (ver sección 'Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción').
- con enfermedad de Addison.

Precauciones y advertencias:

Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en pacientes tratados con Kerendia®. Algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los factores de riesgo incluyen TFGe baja, potasio sérico elevado y episodios previos de hiperpotasemia. Considerar una monitorización más frecuente en estos pacientes.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia® si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L. Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Kerendia® con un control adicional de potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Suspender el tratamiento con Kerendia® si el potasio sérico es > 5.5 mmol/L. Seguir las directrices locales para el tratamiento de la hiperpotasemia. Reiniciar Kerendia® a 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Volver a medir el potasio sérico y la TFG_e en todos los pacientes 4 semanas después del inicio, reinicio o incremento de la dosis del tratamiento con Kerendia®. Posteriormente, volver a medir el potasio sérico periódicamente y según sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Medicamentos concomitantes

El riesgo de hiperpotasemia también puede aumentar con la administración de medicamentos concomitantes que pueden aumentar el potasio sérico.

Evite el uso concomitante de Kerendia® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Use Kerendia® con precaución y supervise el potasio sérico cuando se administre concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Kerendia®.

Insuficiencia renal

El riesgo de hiperpotasemia aumenta con la disminución de la función renal. Se debe realizar un control continuo de la función renal según sea necesario de acuerdo con la práctica clínica habitual.

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia® en pacientes con TFG_e <25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuar el tratamiento con Kerendia® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²) ya que la experiencia clínica es limitada.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). Debido a un esperado aumento significativo en la exposición a finerenona, se debe evitar el uso de Kerendia® en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Debido a un incremento en la exposición a finerenona, se debe considerar la monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B).

Uso concomitante de sustancias que afectan la exposición a finerenona

Inhibidores moderados y débiles de CYP3A4

Es esperado que el uso concomitante de Kerendia® con inhibidores moderados del CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina y verapamilo) e inhibidores débiles del CYP3A4 (por ejemplo, amiodarona y fluvoxamina) aumente la exposición a finerenona. Monitorear el potasio sérico, especialmente durante el inicio o cambios en la dosis de Kerendia® o del inhibidor de CYP3A4.

Inductores potentes y moderados de CYP3A4

Evitar el uso concomitante de Kerendia® con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz), con los cuales se espera que disminuyan

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

notablemente las concentraciones plasmáticas de finerenona y den lugar a un efecto terapéutico reducido. Considerar como alternativa la selección de un medicamento concomitante con potencial débil o nulo para inducir CYP3A4.

Toronja
Evitar la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja, ya que se espera que aumente la concentración plasmática de finerenona.

Toxicidad embriofetal
Los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce la relevancia para los humanos. Kerendia® no debe usarse durante el embarazo a menos que se haya considerado cuidadosamente el beneficio para la madre y el riesgo para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con Kerendia®, se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto.
Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kerendia®. Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Kerendia®

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kerendia® en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2 se evaluó en el estudio fundamental de fase III FIDELIO-DKD. En este estudio, 2,827 pacientes recibieron Kerendia® (10 o 20 mg una vez al día) y 2,831 recibieron placebo. Para los pacientes del grupo de Kerendia®, la duración media del tratamiento fue de 2.2 años. La reacción adversa reportada con mayor frecuencia (≥ 10%) fue hiperpotasemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas con Kerendia® se resumen en la Tabla 2 a continuación por clase de sistema u órgano de MedDRA y por frecuencia. Las reacciones adversas están categorizadas por clase de sistema u órgano y luego por frecuencia, con las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención:

- muy frecuentes (≥1/10)
- frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100)
- infrecuente (≥1/10,000 a <1 / 1,000)
- muy infrecuente (<1/10,000)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de severidad.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas con Kerendia® en el estudio de fase III FIDELIO-DKD

Clase de sistema u órgano de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hiperpotasemia	Hiponatremia
Trastornos vasculares		Hipotensión
Estudios de laboratorio y gabinete		Disminución de la tasa de filtración glomerular

¹ incluye aumento de potasio en sangre e hiperpotasemia
² incluye disminución de sodio en sangre e hiponatremia
³ incluye disminución de la presión arterial, disminución de la presión arterial diastólica, hipotensión diastólica e hipotensión
⁴ En pacientes tratados con Kerendia®, la presión arterial sistólica (PAS) media disminuyó en 3 mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) media disminuyó en 1-2 mmHg en el primer mes, permaneciendo estable a partir de entonces. La mayoría de los episodios de hipotensión fueron leves o moderados y se resolvieron. Los eventos asociados con hipotensión, por ejemplo, mareos, síncope o desmayo, no fueron más frecuentes en los pacientes que usaban Kerendia® en comparación con el placebo.

⁵ Una disminución inicial de la TFGe (media de 2 mL/min /1.73 m²) se atenuó con el tiempo en comparación con el placebo. Se ha demostrado que esta disminución es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperpotasemia

En el estudio FIDELIO-DKD, se reportaron eventos de hiperpotasemia en el 18.3% de los pacientes tratados con Kerendia® en comparación con el 9.0% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con Kerendia®, la mayoría de los episodios de hiperpotasemia fueron de leves a moderados. Se observó un incremento con respecto al valor inicial en el potasio sérico medio en el primer mes de tratamiento de aproximadamente 0.2 mmol/L en el grupo de Kerendia® en comparación con el placebo, con una diferencia máxima entre los grupos de 0.23 mmol/L observada en el mes 4, permaneciendo estable a partir de entonces.

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre finerenona

Finerenona se elimina casi exclusivamente a través de la vía del metabolismo oxidativo mediado por el citocromo P450 (CYP) (principalmente CYP3A4 [90%] con una pequeña contribución de CYP2C8 [10%]).

Efecto de los inhibidores de CYP3A4 sobre finerenona

Inhibidores potentes de CYP3A4

Las simulaciones sugieren que el uso concomitante de Kerendia® con itraconazol (200 mg, dos veces al día), un inhibidor potente de CYP3A4, incrementa el ABC de finerenona (+ 531%) y la Cmáx (+137%). También se prevé que la claritromicina (500 mg, dos veces al día), otro inhibidor potente, aumente el ABC de finerenona (+428%) y la Cmáx (+ 125%). Debido a un marcado aumento esperado en la exposición a finerenona, el uso concomitante de Kerendia® con itraconazol, claritromicina y otros inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, Ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, cobicistat, telitromicina o nefazodona) está contraindicado.

Inhibidores moderados de CYP3A4

El uso concomitante de eritromicina (500 mg, tres veces al día), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC y la Cmáx medias de finerenona en un 248% y un 88%, respectivamente. Otro inhibidor moderado de CYP3A4, el verapamilo (comprimido de



liberación controlada de 240 mg una vez al día), aumentó el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ medias de finerenona en un 170% y un 120%, respectivamente. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Inhibidores débiles de CYP3A4

En un análisis de Kerendia® en pacientes, se estimó que el uso de amiodarona, un inhibidor débil de CYP3A4, resultó en un aumento del 21% del ABC de finerenona. Las simulaciones sugieren que la fluvoxamina (100 mg, dos veces al día), otro inhibidor débil, aumenta el ABC (+57%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+38%) de finerenona. El potasio sérico puede aumentar y, por tanto, se recomienda monitorizar el potasio sérico.

Toronja

Se espera que la ingesta concomitante de toronja o jugo de toronja aumente la concentración plasmática de finerenona y debe evitarse.

Efecto de inductores potentes y moderados de CYP3A4 sobre finerenona

Las simulaciones sugieren que la rifampicina (600 mg, una vez al día), un inductor potente de CYP3A4, reduce el ABC (-93%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (-86%) de finerenona. Se predice que efavirenz (600 mg, una vez al día), un inductor moderado de CYP3A4, disminuirá el ABC (-81%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (+ -68%) de finerenona.

El uso concomitante de Kerendia® con rifampicina y otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan) o con efavirenz y otros inductores moderados del CYP3A4, disminuye notablemente la concentración plasmática de finerenona, lo que resulta en un efecto terapéutico reducido y debe evitarse.

Interacciones farmacodinámicas

Medicamentos que incrementan el potasio sérico.

Se prevé que los medicamentos que incrementan el potasio sérico aumentarán el riesgo de hiperpotasemia cuando se utilicen concomitantemente con Kerendia®.

Debe evitarse el uso concomitante de Kerendia® con los siguientes medicamentos:

- diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamtereno)
- otros antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) (por ejemplo, eplerenona, esaxerenona, espironolactona, canrenona)

Kerendia® se debe usar con precaución y se debe monitorear el potasio sérico cuando se administra concomitantemente con los siguientes medicamentos:

- suplementos de potasio
- trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol. Puede ser necesario suspender temporalmente Kerendia®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis objetivo recomendada de Kerendia® es de 20 mg una vez al día.

Inicio del tratamiento

Se recomienda iniciar el tratamiento con Kerendia® cuando el potasio sérico sea ≤ 4.8 mmol/L.

Para la monitorización del potasio sérico, ver "Continuación del tratamiento".

Si el potasio sérico es > 4.8 a 5.0 mmol/L, se puede considerar el inicio del tratamiento con Kerendia® con un control adicional del potasio sérico dentro de las primeras 4 semanas según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Si el potasio sérico es > 5.0 mmol/L, no se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia®.

Determinar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) para determinar la dosis inicial.

La dosis inicial de Kerendia® es:

- 20 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 60 mL/min/1.73 m²
- 10 mg una vez al día si la TFGe es ≥ 25 a <60 mL/min/1.73 m²

No se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia® en pacientes con TFGe < 25 mL/min/1.73 m² ya que la experiencia clínica es limitada.

Continuación del tratamiento

Cuatro semanas después del inicio, la reanudación o el incremento de la dosis del tratamiento con Kerendia®, medir nuevamente el potasio sérico y la TFGe. Consulte la Tabla 1 para determinar la continuación del tratamiento con Kerendia® y el ajuste de la dosis. A partir de entonces, vuelva a medir el potasio sérico periódicamente y conforme sea necesario según las características del paciente y los niveles séricos de potasio.

Tabla 1: Continuación del tratamiento con Kerendia® y ajuste de la dosis

Potasio sérico (mmol/L)	Dosis de Kerendia® (después de 4 semanas y posteriormente)
≤ 4.8	Mantener 20 mg una vez al día. Para los pacientes que toman 10 mg una vez al día, incrementar la dosis a 20 mg una vez al día si la TFGe no ha disminuido > 30% en comparación con la medición anterior.
> 4.8 – 5.5	Mantener la dosis.
> 5.5	Suspender Kerendia®. Reanudar con 10 mg una vez al día si el potasio sérico es ≤ 5.0 mmol/L.

Dosis olvidadas

La dosis olvidada debe tomarse lo antes posible una vez detectada la omisión, pero solo el mismo día.

Si esto no es posible, se debe omitir la dosis y tomar la siguiente dosis de acuerdo a la prescripción. No se deben tomar dos dosis para compensar la dosis olvidada.

La dosis diaria máxima de Kerendia® es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Inicio del tratamiento con Kerendia®

En pacientes con TFGe > 25 a <60 mL/min/1.73 m², la dosis inicial de Kerendia® es de 10 mg una vez al día. Ver sección "Inicio del tratamiento".

En pacientes con TFGe <25 mL/min/1.73 m², no se recomienda el inicio del tratamiento con Kerendia® ya que la experiencia clínica es limitada.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Continuación del tratamiento con Kerendia®

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, continuar el tratamiento con Kerendia® y ajustar la dosis en función del potasio sérico. Medir la TFG_e 4 semanas después del inicio para determinar el incremento de la dosis. Ver la Tabla 1 y la sección "Continuación del tratamiento".

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (TFG_e <15 mL/min/1.73 m²), continuar el tratamiento con Kerendia® teniendo precaución con respecto a los niveles séricos de potasio ya que la experiencia clínica es limitada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C), evite el tratamiento con Kerendia®.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), considere la monitorización adicional del potasio sérico y adapte la monitorización de acuerdo a las características del paciente.

Pacientes que toman medicamentos concomitantes

En pacientes que toman Kerendia® de forma concomitante con inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, suplementos de potasio, trimetoprima o trimetoprima-sulfametoxazol, considerar una monitorización adicional del potasio sérico y adaptar la monitorización de acuerdo con las características del paciente y tomar las decisiones de tratamiento de Kerendia® como se indica en la Tabla 1. Puede ser necesaria la suspensión temporal de Kerendia® cuando se toma trimetoprima o trimetoprimasulfametoxazol.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 01/27Oct2020 allegado mediante radicado No. 20211097671 / 20211097641
- Información para prescribir versión CCDS 01/27Oct2020 allegado mediante radicado No. 20211097671 / 20211097641.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no es suficiente para conceptuar sobre el balance beneficio – riesgo de Finerenona en la indicación “para retrasar la progresión de la enfermedad renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal) y hospitalización por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica y diabetes tipo 2”, por cuanto:

- El estudio clínico fase III de Fidelio DKD evidencia un efecto modesto en variables compuestas que al desglosarse en sus componentes disminuye su magnitud o pierde significancia estadística, a la vez duplica el riesgo hipercalemia con los potenciales riesgo que conlleva, resultados que no permiten establecer un balance beneficio- riesgo favorable.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El estudio clínico fase III de Figaro DKD se encuentra en curso y el interesado no presenta ningún resultado a la fecha, la Sala considera prudente esperar resultados de dicho estudio que permitan despejar las dudas en el balance beneficio- riesgo.
- La Sala considera que, ejerciendo un efecto de clase, el producto de la referencia, Finerenona, ha podido compararse en los estudios clínicos con agentes ya introducidos en el mercado, como Espironolactona y Eplerenona, para tener más elementos de juicio a la hora de establecer el balance beneficio- riesgo.
- La Sala considera que en las indicaciones se informa sobre las características de los pacientes que se pueden beneficiar con el tratamiento y que no es adecuado hacer referencia a potenciales efectos benéficos del tratamiento en las indicaciones, por cuanto, si no se presenta la magnitud de los mismos junto con la magnitud del riesgo de efectos adversos, es información desbalanceada que puede inducir a un uso inadecuado del medicamento. La información respecto a beneficios y riesgos con sus magnitudes puede ir en el apartado de estudios clínicos.

Respecto a la protección de datos la Sala solicita al interesado que justifique la declaración de la nueva entidad química, teniendo en cuenta la similaridad de Finerenona con agentes de uso clínico que poseen el mismo mecanismo de acción (antagonistas de receptor de Aldosterona).

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. QDENGAR[®] Vacuna tetravalente contra el dengue

Expediente : 20201965
Radicado : 20211085779
Fecha : 03/05/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:

Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 3,3 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: $\geq 2,7 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,0 \log 10$ UFP/dosis
Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: $\geq 4,5 \log 10$ UFP/dosis

*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2 #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.

**UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Qdenga® está indicada para la prevención de la enfermedad del dengue causada por cualquier serotipo del virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes
- Hipersensibilidad a una dosis previa de Qdenga.
- Al igual que con otras vacunas vivas atenuadas, las personas con inmunodeficiencia celular congénita o adquirida, incluidas las terapias inmunosupresoras como la quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg o 2 mg/kg de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas anteriores a la vacunación.
- Personas con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sintomática o con infección por VIH asintomática cuando se acompaña de evidencia de función inmunológica deteriorada.

Precauciones y advertencias:

Igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada debe estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Se puede producir síncope (desmayo) tras cualquier vacunación, especialmente en adolescentes como respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Esto puede ir precedido o acompañado de varios signos neurológicos como mareos, alteraciones visuales transitorias, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Es importante que se adopten procedimientos para evitar lesiones por caídas y para tratar las reacciones de síncope.

Es una buena práctica clínica preceder la vacunación mediante una revisión del historial médico (especialmente con respecto a la vacunación previa y la posible aparición de efectos indeseables) acompañada de un examen clínico.

La vacunación con Qdenga se tiene que postponer en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación. Qdenga no debe administrarse mediante inyección intravascular en ninguna circunstancia.

No es posible obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue. Actualmente se desconoce si la falta de protección podría provocar un grado mayor de severidad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación, especialmente en ausencia de infección previa por dengue.

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (42 %), dolor de cabeza (34 %), mialgia (28 %), malestar general (23 %) y astenia (20 %).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga que después de la primera inyección.

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna en el 49 % de los participantes del estudio que no habían sido infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían sido infectados con dengue anteriormente. La viremia de la vacuna se produjo generalmente en la segunda semana después de la primera inyección de Qdenga y se asoció con síntomas transitorios, leves a moderados, como dolor de cabeza, artralgia, mialgia y erupción.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga obtenidas de estudios clínicos se muestran en tablas a continuación.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado que incluyó a 14.627 participantes del estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que se vacunaron con Qdenga. Esto incluyó un subconjunto de reactivogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:

- Muy frecuentes (1/10)
- Frecuentes (de 1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (1/1000 a <1/100)
- Infrecuentes (de 1/10 000 a <1/1000)
- Muy infrecuentes (<1/10 000)

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección vírica del tracto respiratorio superior Nasofaringitis Faringoamigdalitis ^a
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^b
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad ^b
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia ^b
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos Diarrea Dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea ^c Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Infrecuentes	Prurito
	Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes	Artralgia
	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Malestar Astenia
	Frecuentes	Fiebre Reacciones en el lugar de la inyección (eritema, hinchazón)

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 21.0

- a Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis
- b Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos
- c Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos.

Las siguientes reacciones se recogieron en niños menores de 6 años de edad y se notificaron con frecuencia muy frecuente: disminución del apetito, somnolencia (letargo) e irritabilidad.

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la indicación de edad

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga. Se notificó fiebre con una mayor frecuencia (muy frecuente) que en sujetos de 4 a 60 años de edad (frecuente). Se notificó somnolencia (letargo) con menor frecuencia (frecuente) que en sujetos de mayor edad (muy frecuente).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica notificar cualquier sospecha de reacción adversa.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga, para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación.

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de cualquiera de las dos vacunas.

Qdenga puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección de la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha establecido con estudios clínicos la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Pacientes pediátricos
La seguridad y la eficacia de Qdenga en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.

Los datos disponibles actualmente se describen posteriormente, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada
No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Insuficiencia hepática
No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga en esta población.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20211085779
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20211085779

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información presentada a pesar de ser, en principio, excesivamente voluminosa, está incompleta y deficientemente organizada (Son 24 archivos con numeración de folios que llegan hasta 989.105, entre los que, por ejemplo, no se encuentran los estudios clínicos completos - módulo 5 -, ni el inserto ni información para prescribir - módulo 8 - ; faltan los folios del 8.026 al 728.239 y del 798.330 al 988.986 y los números de folios relacionados en el Formato de presentación de solicitud unificada no permiten localizar de manera expedita la información clínica de interés).

La Sala remite al interesado a los lineamientos para la presentación de la información necesaria y expedita
(<https://www.invima.gov.co/documents/20143/1265990/LINEAMIENTOS-PARA-LA-RADICACION-DE-TRAMITES-ANTE-LA-SALA-ESPECIALIZADA-DE-MEDICAMENTOS-Y-PRODUCTOS-BIOLOGICOS-DE-LA-COMISION-REVISORA-07-10-2016.pdf/087f59b1-e7f2-90af-4627-194e84994dd0?t=1561494761597>).

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. CINNORA® 40 MG/0,8 ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20199711
Radicado : 20211056185
Fecha : 24/03/2021

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Cada 0,8 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (farms).

Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes farms. Artritis temprana. Espondilitis anquilosante: Indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines. Psoriasis: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia. Artritis Psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica. Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Para curación de la mucosa y cierre de la fístula en en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolonica.

Induccion y mantenimiento de la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa reducción del riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6- MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS. Uveitis: Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría artritis idiopática juvenil artritis idiopática juvenil poliarticular, está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis, está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría: está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría: está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

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

Infecciones: infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF, también se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab. otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones. El tratamiento con Adalimumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Adalimumab antes de comenzar la terapia.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Adalimumab. Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Adalimumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones. Tuberculosis: se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada). Antes de iniciar la terapia con Adalimumab, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Adalimumab. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha vacunado previamente con el bacilo de calmette-guerin (BCG)+. la posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa. Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Adalimumab. Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF. los pacientes que reciben Adalimumab deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos. Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Adalimumab según sea permitido por las regulaciones locales. Otras infecciones oportunistas: se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada. Reactivación de la hepatitis B: el uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. en algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Adalimumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado. Episodios neurológicos los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica debe ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes. Neoplasias en las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia.

Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF.

Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos de postcomercialización.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos secundarios, aunque no todo el mundo los presenta. La mayoría de los efectos secundarios son leves a moderados. Sin embargo, algunos pueden ser graves y requieren tratamiento. Los efectos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



secundarios pueden ocurrir al menos hasta 4 meses después de la última inyección de CinnoRA®.

Efectos secundarios graves:

Si nota alguno de estos efectos secundarios graves inmediatamente busque consejo médico.

- Reacciones alérgicas con erupción grave, urticaria, hinchazón de la cara, manos y pies, dificultad para respirar y tragar;
- Problemas cardíacos con síntomas como falta de respiración con esfuerzo o al acostarse o hinchazón de los pies.

Informe a su médico lo antes posible si nota alguno de los siguiente:

- Signos de infección como fiebre, tos, náuseas, heridas, problemas dentales, ardor al orinar, sensación débil o cansado
- Hormigueo, entumecimiento, visión doble, debilidad en brazos o piernas
- Un bulto o una llaga abierta que no sana
- Signos y síntomas que sugieran trastornos sanguíneos como fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez.

Se han observado los siguientes efectos secundarios adicionales con adalimumab en grupos con frecuencia decreciente:

- Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
 - Reacciones leves en el lugar de la inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, picazón, hinchazón y hematomas en el lugar de la inyección
 - Infecciones del tracto respiratorio, incluidos resfriados, sinusitis, secreción nasal, neumonía
 - Dolor de cabeza
 - Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
 - Sarpullido
 - Dolor musculoesquelético
 - Mediciones bajas de sangre para glóbulos blancos y rojos, aumento de los lípidos en sangre, aumento de las enzimas hepáticas.
- Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
 - Infecciones (influenza, infecciones de la piel, infecciones del oído, infecciones orales como infecciones dentales y herpes labial, infección del aparato reproductor y urinario, infecciones articulares e infecciones por hongos)
 - Tumores benignos y cáncer de piel
 - Reacciones alérgicas (incluida la alergia estacional)
 - deshidratación
 - Depresión, ansiedad, trastornos del sueño.
 - Trastornos de la sensibilidad como hormigueo, pinchazos o entumecimiento, alteraciones de la visión
 - Migraña, vértigo, rubor
 - Incluyendo dolor lumbar y dolor en las piernas, espasmos musculares
 - Inflamación ocular, inflamación del párpado y del ojo, hinchazón, ojos secos y boca seca
 - Sensación de que el corazón late rápidamente, presión arterial alta.
 - Tos, asma, dificultad para respirar, aumento de la sudoración, dolor de pecho

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sangrado gastrointestinal, indigestión, hinchazón, corazón quemadura, enfermedad por reflujo, fiebre.
 - Prurito, sarpullido con picor, hematomas, eccema
 - Rotura de uñas, caída del cabello.
 - Nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis
 - Sangre en la orina, problemas renales.
 - edema
 - Reducción de las plaquetas en sangre que aumenta el riesgo de sangrado o hematomas, hematoma
 - Curación deteriorada
 - Mediciones sanguíneas altas de glóbulos blancos, lactato, azúcar y ácido úrico
 - Mediciones sanguíneas bajas de plaquetas, calcio, fosfato
 - Mediciones anormales de sodio en sangre
 - Autoanticuerpos presentes en la sangre.
- Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Infecciones oportunistas como tuberculosis, neurológicas infecciones incluyendo meningitis viral, infecciones oculares, bacterianas infecciones, inflamación e infección del intestino grueso
 - Cáncer que afecta al sistema linfático
 - Trastornos inmunológicos que puedan afectar a los pulmones, la piel y ganglios linfáticos
 - Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis).
 - Temblor, neuropatía
 - Accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, sensación de latido irregular del corazón, dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos
 - Visión doble
 - Hipoacusia, zumbidos
 - Saco en la pared de una arteria principal, inflamación y coágulo de una vena, obstrucción de un vaso sanguíneo (vasculitis)
 - Acumulación anormal de líquido en el espacio pleural.
 - Inflamación del páncreas que provoca un dolor intenso en el abdomen y la espalda
- Edema facial
- Inflamación de la vesícula biliar, cálculos en la vesícula biliar, hígado graso
 - Sudores nocturnos, interrupciones del sueño.
 - Escaras
 - Degradación anormal de los músculos;
 - Inflamación de la piel, el corazón, los pulmones, las articulaciones y otros órganos.
- sistemas (lupus eritematoso sistémico)
- impotencia
- Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):
- Cáncer que afecta a la sangre y la médula ósea (leucemia).
 - Reacción alérgica grave con shock, edema facial asociado con reacciones alérgicas
 - Esclerosis múltiple, trastornos nerviosos (como nervios oculares). Inflamación, debilidad, sensaciones anormales, hormigueo en los brazos y la parte superior del cuerpo)
 - Arresto (el corazón deja de latir)
 - Fibrosis pulmonar (cicatrización del pulmón);
 - Perforación intestinal;
 - Reactivación de hepatitis B, hepatitis autoinmune (inflamación del hígado causada por el propio cuerpo sistema inmunitario)
 - Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel.
 - Síndrome de Stevens-Johnson (los primeros síntomas incluyen malestar, fiebre, dolor de cabeza y erupción)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eritema multiforme (erupción cutánea inflamatoria)
- síndrome similar al lupus
- Bajo recuento sanguíneo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y recuento de plaquetas
- Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de datos disponibles):
 - Linfoma hepatoesplénico de células T (un cáncer de sangre poco común)
 - Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células de Merkel)
 - insuficiencia hepática
 - Empeoramiento de la dermatomiositis (erupción cutánea que acompaña debilidad muscular).

Interacciones:

- Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.
- CinnoRA® se puede tomar junto con metotrexato o algún agente antirreumático modificador de la enfermedad agentes (sulfasalazina, hidroxycloquina, leflunomida y preparaciones inyectables de oro), esteroides o analgésicos como no esteroides medicamentos antiinflamatorios (AINE).
- Tomar CinnoRA® con Anakinra y Abatacept no es recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Adultos
- Niños y Adolescentes: se recomienda que los niños, si es posible, se actualicen con todas las vacunas, de acuerdo con las pautas de vacunación actuales, antes de iniciar la terapia con CinnoRA®.
- CinnoRA® no debe administrarse a niños menores de 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular.
- Embarazo: No se recomienda el uso de CinnoRA® durante el embarazo, porque el efecto de este medicamento en mujeres embarazadas no es conocido.

La dosis habitual de CinnoRA® es de 40 mg cada dos semanas como dosis única.

En la artritis reumatoide, CinnoRA® se administrará en forma concomitante con metotrexato. Si su médico determina que el metotrexato es inapropiado, en este caso CinnoRA® puede prescribir 40 mg semanales como monoterapia.

Niños con artritis idiopática juvenil poliarticular

Para pacientes de 2 a 12 años con poliarticular artritis idiopática juvenil la dosis sugerida para CinnoRA® depende del peso y la altura del niño.

Para pacientes de 13 a 17 años con poliarticular artritis idiopática juvenil la dosis sugerida para CinnoRA® es de 40 mg cada dos semanas.

Niños con artritis relacionada con entesitis

Para pacientes entre 6 y 17 años con entesitis relacionada a artritis, la dosis sugerida de CinnoRA® depende del peso del niño.

Adultos con psoriasis

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo general, para adultos con psoriasis, la dosis inicial es de 80 mg, seguido de 40 mg administrados en semanas alternas a partir de una semana después de la dosis inicial. Su médico puede elevar la dosis a frecuencia de 40 mg cada semana, dependiendo de la respuesta.

Niños o adolescentes con psoriasis en placas

Para pacientes de 4 a 17 años con psoriasis en placa, la dosis sugerida de CinnoRA® depende del peso del niño.

Adultos con hidradenitis supurativa

Generalmente para adultos con hidradenitis supurativa, la dosis inicial de CinnoRA® es de 160 mg (4 inyecciones en un día o 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos) seguido de 80 mg de dosis (2 inyecciones el mismo día) dos semanas después. Después de dos semanas, la dosis se continuará con 40 mg cada semana. Se recomienda el uso diario de lavado antiséptico.

Adolescentes con hidradenitis supurativa (a partir de 12 años) de edad, con un peso mínimo de 30 kg), Adultos con enfermedad de Crohn.

Por lo general, para pacientes con enfermedad de Crohn, la dosis inicial es de 80 mg, seguido de 40 mg administrados en semanas alternas comenzando dos semanas después de la dosis inicial. Si una respuesta más rápida es necesario, su médico puede recetarle una dosis inicial de 160 mg (4 inyecciones en un día o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después de la dosis inicial. El médico puede elevar la dosis a frecuencia de 40 mg cada semana dependiendo de su respuesta.

Niños o adolescentes con enfermedad de Crohn

Niños o adolescentes que pesen menos de 40 kg:

40 mg inicialmente seguido de 20 mg dos semanas después, de la dosis inicial de acuerdo a la pauta posológica habitual. Si una respuesta más rápida se requiere, la dosis inicial de 80 mg (2 inyecciones en 1 día) seguido de 40 mg dos semanas después de la dosis inicial, prescrito por el médico.

Posteriormente, la dosis habitual es de 20 mg en semanas alternas.

El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 20 mg cada semana dependiendo de su respuesta.

Niños o adolescentes que pesen 40 kg o más:

80 mg inicialmente seguido de 40 mg dos semanas después de la dosis inicial de acuerdo a la pauta posológica habitual para estos pacientes. Si una respuesta mas rápida se requiere, su médico puede recetarle una dosis de 160 mg (4 inyecciones en un día o dos inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg dos semanas después de la dosis inicial. Posteriormente, la dosis habitual es de 40 mg cada dos semanas. El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana dependiendo de la respuesta.

Adultos con colitis ulcerativa

Por lo general, para pacientes con colitis ulcerativa, la dosis inicial para CinnoRA® es de 160 mg (4 inyecciones en uno o dos días) por día durante dos días consecutivos y 80 mg, administrado en la semana 2 y, a partir de entonces, 40 mg cada dos semanas.

El médico puede aumentar la frecuencia de la dosis a 40 mg cada semana dependiendo de la respuesta.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos con uveítis no infecciosa

Por lo general, para pacientes con uveítis no infecciosa, la dosis inicial es de 80 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Se debe continuar con la inyección de CinnoRA® durante el tiempo que considere el médico.

CinnoRA® se puede administrar solo. En algunos casos, corticosteroides u otros medicamentos que pueden influir en el sistema inmunológico pueden usarse junto con CinnoRA®.

Niños con uveítis crónica no infecciosa a partir de los 2 años

Niños que pesen menos de 30 kg:

20 mg de CinnoRA® cada dos semanas junto con metotrexato es la pauta posológica habitual para estos pacientes. El médico también puede prescribir una dosis inicial de 40 mg que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual.

Niños que pesen 30 kg o más:

40 mg de CinnoRA® cada dos semanas junto con metotrexato es la pauta posológica habitual para estos pacientes. El médico también puede prescribir una dosis inicial de 80 mg., que puede administrarse una semana antes del inicio de la dosis habitual.

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 la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

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 explicar las altas tasas de respuesta encontrada en el ensayo clínico en pacientes con artritis rematoidea, en el que se encontró una respuesta ACR20 de 92 y 89%, cuando en los estudios fase III realizados con el innovador las respuestas fueron de 46 a 65 % y una revisión sistemática encontró 53 a 67%. Asimismo, se solicita al interesado presentar el estado de desarrollo y resultados de los estudios post comercialización en pacientes con artritis juvenil idiopática y enfermedad intestinal inflamatoria.

Adicionalmente, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al PGR, el interesado debe:

1. Acoger el perfil de seguridad del producto de referencia aplicando la farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgo respectivas.
2. Fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa que contemple la monitorización de los riesgos establecidos para la molécula adalimumab.

3.2.2. RIABNI® 10 MG/ML

Expediente : 20199866

Radicado : 20211058419

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 26/03/2021
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkiniano:

RIABNI está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con linfoma No Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción; - Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

RIABNI en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide:

RIABNI en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que RIABNI reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA) [también conocido como granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]:

RIABNI está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA):

- Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves, activas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de rituximab, se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertirse si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $> 25 \times 10^9/L$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina,

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a rituximab.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de rituximab en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número $\geq 25 \times 10^9/L$ de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con rituximab se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de rituximab. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ o una cifra de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con rituximab. Cuando rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con rituximab, si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con rituximab en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet haemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble). La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangeitis (de Wegener) (GPA) y poliangeitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de rituximab en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangeitis (de Wegener) y la poliangeitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de rituximab se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de rituximab, a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de rituximab que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de rituximab y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá rituximab temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, rituximab se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de rituximab es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de rituximab.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con rituximab. Rituximab no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar rituximab a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con rituximab se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían rituximab se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con rituximab se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con rituximab. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con rituximab, por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con rituximab o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con rituximab. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de rituximab. En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con rituximab y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de rituximab. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con rituximab, su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de rituximab.

En la experiencia global del tratamiento repetido con rituximab a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato:

No se recomienda administrar rituximab a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Reacciones adversas:

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hemato-oncología

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con rituximab en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, RCHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con rituximab.

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

folicular que habían recibido rituximab en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% - < 10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% - < 1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía ⁺ , infección febril ⁺ , herpes zóster ⁺ , infección respiratoria ⁺ , infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del Sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio ⁺ , arritmia, fibrilación auricular ⁺ , taquicardia, trastorno cardíaco ⁺	Insuficiencia ventricular izquierda ⁺ , taquicardia supraventricular ⁺ , taquicardia ventricular ⁺ , angina de pecho ⁺ , isquemia miocárdica ⁺ , bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia ⁺ , sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	Dolor en el lugar de la infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con <<<+>>, en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto del Cáncer [NCI, por sus siglas en inglés]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de rituximab obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥ 10%)	Frecuente (≥ 1% - < 10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [#] , neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.
El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥ 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del NCI.
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.
[#] Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos < 2%) o menor en los grupos de rituximab que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de rituximab en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Reacciones relacionadas con la administración:
Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas



En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de rituximab se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la infusión, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la CLL)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue < 1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Administración intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión de 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el DLBCL)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de rituximab en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de rituximab, la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de rituximab de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con rituximab se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años. Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la CLL)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio. En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de rituximab se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y < 1% en el grupo de rituximab). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con rituximab transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el DLBCL, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de rituximab en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; RFC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de rituximab más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de RFC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron hipotensión e hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de rituximab.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en < 1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con rituximab: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (< 1%), isquemia miocárdica (< 1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de rituximab o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (< 7 g/L) tanto en el grupo de observación como en el grupo de rituximab. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con rituximab se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de rituximab durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas
Pacientes ancianos (≥ 65 años):
La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥ 65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación
Pacientes ancianos (≥ 65 años):
En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (< 65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:
La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:
El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

A continuación, se resume el perfil de seguridad de rituximab en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la Tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron rituximab difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de rituximab, con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (ver sección 4.2). En la Tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia ≥ 2%, con una diferencia ≥ 2% en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del Sistema inmunitario / Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta table incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia ≥ 2% en el grupo de rituximab en comparación con el placebo.
 * Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentemente asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:
 Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración intravenosa de rituximab fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con rituximab, 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, < 1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de rituximab, en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-

CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a rituximab. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de rituximab de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de rituximab de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la Tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a rituximab en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con rituximab (375 mg/m2, 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la Tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia ≥ 10% en el grupo tratado con rituximab. Las RA de la Tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia ≥ 1/10).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes (≥ 10%) en pacientes con VAA tratados con rituximab en el estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab <i>n</i> = 99	Ciclofosfamida <i>n</i> = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones ^a	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	16 (16,2%)	6 (6,1%)
	13 (13,1%)	21 (21,4%)

Edema periférico		
Fatiga		
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Reacciones relacionadas con la infusión ^b		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	10 (10,1%)	17 (17,3%)
Exantema		

^a El diseño del estudio permitía el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo de rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irrigación de garganta y el temblor.



Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con rituximab a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con rituximab, la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con rituximab se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con rituximab, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de rituximab.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con rituximab y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de rituximab después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con rituximab. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del rituximab con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con rituximab, la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de rituximab en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con RIABNI de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con rituximab no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de rituximab en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA, por sus siglas en inglés) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA, por sus siglas en inglés) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales de diagnóstico o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con rituximab (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

RIABNI debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de cada administración de RIABNI, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofén]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si RIABNI no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de RIABNI. Cuando RIABNI se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos. La formulación I.V. de RIABNI no debe administrarse por vía subcutánea.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión:

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de RIABNI pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Tratamiento inicial:

- Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de RIABNI como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

- Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de RIABNI (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

- 8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);
- 8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);
- 8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo);
- 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;
- 6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la infusión intravenosa de RIABNI (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de RIABNI de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a RIABNI pueden recibir RIABNI en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con RIABNI en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total). Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con RIABNI en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma No Hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, RIABNI debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de RIABNI es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión intravenosa de RIABNI (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de RIABNI de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica (LLC):

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $> 25 \times 10^9/\text{L}$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de RIABNI, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de RIABNI.

Un ciclo de RIABNI consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de RIABNI es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/mL en un volumen de 250 mL:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o RIABNI, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de RIABNI para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con RIABNI, a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con RIABNI y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con VAA durante el tratamiento con RIABNI y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20211058419
- Información para prescribir versión 1 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20211058419
- Declaración sucinta Reporte del experto allegado mediante radicado No. 20211058419

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.2.3. TERROSA® TERIPARATIDA 250MCG/ML

Expediente : 20177308
Radicado : 20201036011 / 20211023240 / 20211079066
Fecha : 23/04/2021
Interesado : Gedeon Richter PLC

Composición:
Cada mL contiene 0.250 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terrosa está indicado en adultos para:

-El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

-Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Pacientes con tumores o metástasis óseos deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Terrosa puede aumentar el calcio en su sangre u orina.

Consulte a su médico antes o mientras esté utilizando Terrosa:

-Si usted tiene continuamente náuseas, vómitos, estreñimiento, baja energía o debilidad muscular dígaselo a su médico. Estos pueden ser síntomas de que hay demasiado calcio en su sangre.

-Si usted sufre de cálculos en el riñón o ha tenido cálculos en el riñón.

-Si usted sufre de problemas de riñón (insuficiencia renal moderada) debe decírselo a su médico.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes, tras las primeras dosis de Terrosa, sufren mareos o aumento de la frecuencia cardíaca. Para las primeras dosis, utilice Terrosa en un lugar donde pueda sentarse o tumbarse inmediatamente si se mareo.

El tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses no debe ser excedido.

Antes de insertar un cartucho en Terrosa Pen anote el número de lote (Lote) del cartucho y la fecha de la primera inyección en un calendario. También se debe apuntar la fecha de la primera inyección en el estuche de Terrosa (ver el espacio provisto en la caja).

Terrosa no debe utilizarse en adultos en crecimiento.

Niños y adolescentes:

Terrosa no debe utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y Terrosa:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es importante porque algunos medicamentos (p. ej. digoxina/digitálicos, un medicamento empleado para tratar enfermedades cardíacas) pueden interactuar con teriparatida.

Embarazo y lactancia:

No utilice Terrosa si está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Terrosa. Si se queda embarazada mientras está utilizando Terrosa, debe interrumpirse el tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Algunos pacientes pueden sentir mareos después de la inyección de Terrosa. Si usted siente mareo no debe conducir o usar máquinas hasta que se encuentre mejor.

Terrosa contiene sodio:

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

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son:

Dolor en las extremidades (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). Otros efectos adversos frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 10 pacientes) son malestar, dolor de cabeza y mareo. Si se mareo después de una inyección, siéntese o tumbese hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, consulte a su médico antes de continuar con el tratamiento. Ha habido casos de desmayo tras el uso de teriparatida.

Si tiene molestias alrededor de la zona de inyección como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picor, hematomas o ligero sangrado (que pueden darse hasta en 1 paciente de cada 10), éstas deberían desaparecer en unos días o semanas. Si no es así, dígaselo a su médico.

Rara vez los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas, que consisten en dificultad para respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho. Normalmente estas reacciones tienen lugar justo después de la inyección. En raras

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Aumento de los niveles de colesterol en sangre
- Depresión
- Dolor neuropático en la pierna
- Sensación de desvanecimiento
- Sensación de que todo da vueltas
- Palpitaciones irregulares
- Dificultad para respirar
- Aumento de la sudoración
- Calambres musculares
- Pérdida de energía
- Cansancio
- Dolor de pecho
- Tensión arterial baja
- Acidez de estómago (dolor o sensación de ardor justo debajo del esternón)
- Vómitos
- Hernia del tubo que lleva la comida hasta su estómago (hernia de hiato)
- Hemoglobina baja o bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sonido anormal del corazón
- Falta de aliento
- Almorranas (hemorroides)
- Pérdida de orina
- Aumento de la necesidad de orinar
- Aumento de peso
- Piedras en el riñón
- Dolor en los músculos y en las articulaciones. Algunos pacientes han tenido calambres en la espalda graves o dolor y tuvieron que ingresar en el hospital.
- Aumento en los niveles de calcio en sangre

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento de los niveles de ácido úrico en sangre
- Aumento en los niveles de una enzima llamada fosfatasa alcalina

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reducción de la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal
- Hinchazón, principalmente en las manos, pies y piernas.

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicos, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digital. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 20 microgramos (correspondientes a 80 microlitros) administrados una vez al día mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en el muslo o en el abdomen. Cada cartucho contiene 2,4 ml de solución suficiente para 28 dosis.

Para ayudarle a recordar la aplicación del medicamento, hágalo sobre la misma hora cada día. Terrosa puede administrarse a la hora de las comidas.

Administre Terrosa cada día durante tanto tiempo como su médico se lo prescriba. La duración total del tratamiento con Terrosa no debe exceder 24 meses. Usted no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento a lo largo de su vida.

Su médico puede aconsejarle que tome Terrosa con calcio y vitamina D. Su médico le indicará qué cantidad debe tomar cada día.

Terrosa puede administrarse con o sin comida.

Si usa más Terrosa del que debe:

Si por error se ha administrado más cantidad de Terrosa de la prescrita, consulte a su médico o farmacéutico.

Los efectos que pueden esperarse de una sobredosis incluyen náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza.

Si olvidó usar Terrosa

Si olvida una inyección o no puede inyectarse su medicamento a la hora habitual, hágalo tan pronto como pueda ese mismo día. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se inyecte más de una vez en el mismo día.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si interrumpe el tratamiento con Terrosa

Si está pensando interrumpir el tratamiento con Terrosa, por favor consulte con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá sobre cuánto tiempo debe ser tratado con Terrosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad

Grupo etario: Adultos (mayores de 18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015443 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 numeral 3.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Instructivo de uso Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020, numeral 3.2.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Instructivo de uso Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 0.250 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terrosa está indicado en adultos para:

-El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.

-Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hipercalcemia preexistente. Insuficiencia renal grave. Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides. Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina. Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto. Pacientes con tumores o metástasis óseos deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Terrosa puede aumentar el calcio en su sangre u orina.

Consulte a su médico antes o mientras esté utilizando Terrosa:

-Si usted tiene continuamente náuseas, vómitos, estreñimiento, baja energía o debilidad muscular dígaselo a su médico. Estos pueden ser síntomas de que hay demasiado calcio en su sangre.

-Si usted sufre de cálculos en el riñón o ha tenido cálculos en el riñón.

-Si usted sufre de problemas de riñón (insuficiencia renal moderada) debe decírselo a su médico.

Algunos pacientes, tras las primeras dosis de Terrosa, sufren mareos o aumento de la frecuencia cardíaca. Para las primeras dosis, utilice Terrosa en un lugar donde pueda sentarse o tumbarse inmediatamente si se mareo.

El tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses no debe ser excedido.

Antes de insertar un cartucho en Terrosa Pen anote el número de lote (Lote) del cartucho y la fecha de la primera inyección en un calendario. También se debe apuntar la fecha de la primera inyección en el estuche de Terrosa (ver el espacio provisto en la caja).

Terrosa no debe utilizarse en adultos en crecimiento.

Niños y adolescentes:

Terrosa no debe utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Otros medicamentos y Terrosa:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Esto es importante porque algunos medicamentos (p. ej. digoxina/digitálicos, un medicamento empleado para tratar enfermedades cardíacas) pueden interactuar con teriparatida.

Embarazo y lactancia:

No utilice Terrosa si está embarazada o en periodo de lactancia. Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Terrosa. Si se queda embarazada mientras está utilizando Terrosa, debe interrumpirse el tratamiento. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas:

Algunos pacientes pueden sentir mareos después de la inyección de Terrosa. Si usted siente mareo no debe conducir o usar máquinas hasta que se encuentre mejor.

Terrosa contiene sodio:

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

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son:

Dolor en las extremidades (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes). Otros efectos adversos frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 10 pacientes) son malestar, dolor de cabeza y mareo. Si se marea después de una inyección, siéntese o tumbese hasta que se encuentre mejor. En caso de no mejorar, consulte a su médico antes de continuar con el tratamiento. Ha habido casos de desmayo tras el uso de teriparatida.

Si tiene molestias alrededor de la zona de inyección como enrojecimiento de la piel, dolor, hinchazón, picor, hematomas o ligero sangrado (que pueden darse hasta en 1 paciente de cada 10), éstas deberían desaparecer en unos días o semanas. Si no es así, dígaselo a su médico.

Rara vez los pacientes pueden experimentar reacciones alérgicas, que consisten en dificultad para respirar, hinchazón de la cara, erupción cutánea y dolor en el pecho. Normalmente estas reacciones tienen lugar justo después de la inyección. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas graves y potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia.

Otros efectos adversos son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- **Aumento de los niveles de colesterol en sangre**
- **Depresión**
- **Dolor neuropático en la pierna**

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sensación de desvanecimiento
- Sensación de que todo da vueltas
- Palpitaciones irregulares
- Dificultad para respirar
- Aumento de la sudoración
- Calambres musculares
- Pérdida de energía
- Cansancio
- Dolor de pecho
- Tensión arterial baja
- Acidez de estómago (dolor o sensación de ardor justo debajo del esternón)
- Vómitos
- Hernia del tubo que lleva la comida hasta su estómago (hernia de hiato)
- Hemoglobina baja o bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Sonido anormal del corazón
- Falta de aliento
- Almorranas (hemorroides)
- Pérdida de orina
- Aumento de la necesidad de orinar
- Aumento de peso
- Piedras en el riñón
- Dolor en los músculos y en las articulaciones. Algunos pacientes han tenido calambres en la espalda graves o dolor y tuvieron que ingresar en el hospital.
- Aumento en los niveles de calcio en sangre
- Aumento de los niveles de ácido úrico en sangre
- Aumento en los niveles de una enzima llamada fosfatasa alcalina

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- Reducción de la función del riñón, incluyendo insuficiencia renal
- Hinchazón, principalmente en las manos, pies y piernas.

Interacciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de 20 microgramos (correspondientes a 80 microlitros) administrados una vez al día mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea) en el muslo o en el abdomen. Cada cartucho contiene 2,4 ml de solución suficiente para 28 dosis.

Para ayudarle a recordar la aplicación del medicamento, hágalo sobre la misma hora cada día. Terrosa puede administrarse a la hora de las comidas.

Administre Terrosa cada día durante tanto tiempo como su médico se lo prescriba. La duración total del tratamiento con Terrosa no debe exceder 24 meses. Usted no debe recibir más de un ciclo de 24 meses de tratamiento a lo largo de su vida.

Su médico puede aconsejarle que tome Terrosa con calcio y vitamina D. Su médico le indicará qué cantidad debe tomar cada día.

Terrosa puede administrarse con o sin comida.

Si usa más Terrosa del que debe:

Si por error se ha administrado más cantidad de Terrosa de la prescrita, consulte a su médico o farmacéutico.

Los efectos que pueden esperarse de una sobredosis incluyen náuseas, vómitos, mareos y dolor de cabeza.

Si olvidó usar Terrosa

Si olvida una inyección o no puede inyectarse su medicamento a la hora habitual, hágalo tan pronto como pueda ese mismo día. No use una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No se inyecte más de una vez en el mismo día.

Si interrumpe el tratamiento con Terrosa

Si está pensando interrumpir el tratamiento con Terrosa, por favor consulte con su médico. Su médico le aconsejará y decidirá sobre cuánto tiempo debe ser tratado con Terrosa.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo tanto, teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad

Grupo etario: Adultos (mayores de 18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version 1 y la información para prescribir version 1 allegados mediante radicado No. 20201036011.

Finalmente, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.4 del PGR se considera que:

- **Los datos y documentación allegada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.**

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.4 BEVAX®

Expediente : 20172717
Radicado : 20191225639 / 20201240492 / 20211030662 / 20211032457
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Exeltis SAS

Composición:

Cada mL contiene 25mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para Infusión

Indicaciones:

Cáncer colo-rectal metastásico:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevax está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado:

En combinación con quimioterapia basada en platino, bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso. En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de 1° línea pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2a.

Cáncer de ovario epitelial:

Bevax® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no, cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paclitaxel y topotecán.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intraabdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con Bevacizumab.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar el uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el Bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v.3)

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlado la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de Bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con Bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo: alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de Bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- Perforaciones gastrointestinales: en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los pacientes que desarrollaron este tipo de fístula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de Bevacizumab.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con Bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares).

También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de Bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con Bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamento significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con Bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con Bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + Bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina / vincristina / prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab con R-CHOP sin Bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con Bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con Bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de

laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- estudios de seguridad a partir de la comercialización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Absceso^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante^a

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuente: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a, b,d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a,b}, Tromboembolismo venoso^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{b, d}, Hemorragia^{b,d}, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar^a, Perforación del tabique nasal^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal^{b,d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{a,b} Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular^{a,b}.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b, d}

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales^{a,b}

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)
- c- Basado en subestudio
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además, se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{a,b}, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c}, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva^{a, b}, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^{a,b}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{a,b}, hemorragia^{a,b}, tromboembolismo (venoso)^{a,b}, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal^{b,c}.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/hemoptisis^{a,b}, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^c, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales^{c,d}, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal^{a,b}, úlcera gastrointestinal^c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^{a,b}, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula^{a,b}, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular^{b,c}.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida),

Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesícula biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco Bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino cisplatino en pacientes con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de Bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con Bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con Bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la sobrevida global.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevacizumab depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Bevacizumab es una solución que debe prepararse para su administración. La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevacizumab en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevacizumab recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevacizumab hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevacizumab: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevacizumab es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevacizumab hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevacizumab es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevacizumab se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2020012105 emitido mediante Acta No. 04 de 2020 numeral 3.2.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639
- Información para prescribir Versión 01 de Agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191225639

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

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. DARZALEX 120 MG/ML

Expediente : 20202939
Radicado : 20211097826
Fecha : 20/05/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 10% (66/683) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRIs, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRIs retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEXTM. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 490 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC). La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.
^a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión
^b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.
^c Tos, tos productiva
^d Disnea, disnea de esfuerzo.
^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 7: Reacciones adversas (≥ 10%) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	24	0	14	0	7	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Trastornos vasculares						
Hipertensión	13	6	2	2	1	1

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Sincope

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.
- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrió	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

- ^a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.
- ^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis
- ^c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.
- ^d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.
- ^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.
- ^f Tos alérgica, tos, tos productiva.
- ^g Disnea, disnea de esfuerzo.
- ^h Congestión pulmonar, edema pulmonar.
- ⁱ Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes (≥1%) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia prurito.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC(52.9%) frente a los grupos de daratumumab IV (50.0%). las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m2 se administró dos veces a la semana
b donde carfilzomib 20/70 mg/m2 se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento

debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las infecciones fatales (Grado 5) se reportaron como sigue:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m2 se administró dos veces a la semana
b donde carfilzomib 20/70 mg/m2 se administró una vez a la semana
Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=1827), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente mayor o igual que 1/10

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Frecuente mayor o igual que 1/100 a <1/10
Poco frecuente mayor o igual que 1/1 000 a <1/100
Raro mayor o igual que 1/10 000 a <1/1 000
Muy raro <1/10 000, incluyendo reportes aislados
Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro

Interacciones:

Interacciones fármaco – fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco. Como un anticuerpo monoclonal IgG1κ, es poco probable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen las principales rutas de eliminación. Como tal, no se espera que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten la eliminación de daratumumab. Debido a la alta afinidad a un epítipo único en CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de la farmacocinética clínica de las formulaciones IV o SC de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® SC sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab,

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

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

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEXTM puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple
El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida,) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclicos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Consolidación		

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

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

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

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

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

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



Dosis faltante(s)

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

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

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

Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRI's importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

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

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. UNIRS - FLUDARABINA

Radicado : 20211103486

Fecha : 27/05/2021

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social / Asociación Colombiana de Hematología y Oncología

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Fludarabina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Fludarabina, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, concentración 50 mg, vía intravenosa:

Indicación: Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), no promielocítica, refractaria ó en recaída.

Grupo etario: Pacientes mayores de 16 años

Dosificación: 30mg/m²/día

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, dado que no existe evidencia de eficacia y seguridad robusta, no recomienda la ampliación de la indicación para Fludarabina en Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda (LMA), no promielocítica, refractaria ó en recaída en pacientes mayores de 16 años para que sea incluido en el registro sanitario. Sin embargo, de acuerdo con la Resolución 1885 de 2018 Art 95 y 96 recomienda que la indicación mencionada para Fludarabina ingrese en el listado UNIRS.

3.4.1.2 ZAVICEFTA

Expediente : 20157002

Radicado : 20211085072

Fecha : 30/04/2021

Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene:

Ceftazidima pentahidrato equivalente a 2000 mg de Ceftazidima y Avibactam sódico equivalente a 500 mg de Avibactam

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Zavicefta® está indicado en adultos para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAC). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUC), incluyendo pielonefritis. Neumonía adquirida en el hospital (NHA), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Hipersensibilidad a las cefalosporinas. Hipersensibilidad inmediata y grave (por ejemplo, reacción anafiláctica) a cualquier otro tipo de agente -lactámico (por ejemplo, penicilinas, monobactams y carbapenems).

Precauciones: diarrea asociada a *Clostridium difficile* pacientes con insuficiencia renal microorganismos no susceptibles interferencia no farmacológica prueba directa de antiglobulina (prueba dagt o coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica dieta controlada de sodio.

Advertencias: como con todos los agentes -lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con zavicefta® debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas. Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente -lactámico-

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto basado en CDSv7_07Oct2020_v2 allegado mediante radicado No. 20211085072
- Información para Prescribir basado en CDSv7_07Oct2020_v2 allegado mediante radicado No. 20211085072

Nuevas indicaciones:

Zavicefta® está indicado en adultos, infantes desde los 3 meses en adelante, niños y adolescentes para el tratamiento alternativo de las siguientes infecciones:

- Infección intra-abdominal complicada (IIAc). Utilizar en combinación con metronidazol.
- Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis.
- Neumonía adquirida en el hospital (NAH), incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAV).

Infecciones por microorganismos gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.

Uso.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al medicamento y mantener la efectividad de Zavicefta y otros medicamentos antibacterianos, Zavicefta se debe utilizar solamente para tratar infecciones comprobadas o se sospecha fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando el cultivo y la información de susceptibilidad se encuentran disponibles, estos se deben considerar en la selección o modificación de la terapia antibacteriana. En ausencia de dichos datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología en adultos con depuración de creatinina (CrCL > 50 ml / min)

La dosis recomendada de Zavicefta® es de 1 vial que contiene 2 g de ceftazidima y 0,5 g avibactam administrado por infusión intravenosa (IV) durante 2 horas. El intervalo de dosificación es de 8 horas. La duración del tratamiento se proporciona en la Tabla 1.

Duración del tratamiento en adultos.

Tabla 1. Resumen de la duración del tratamiento por indicación o condición

Indicación	Duración del tratamiento
Infección intra-abdominal complicada (IIAc) ^{a, b}	5-14 días
Infección del tracto urinario complicada (ITUc), incluyendo pielonefritis ^b	5-10 días ^c La duración total del tratamiento podría aumentarse a 14 días para pacientes con bacteriemia.
Neumonía adquirida en el hospital, incluyendo neumonía asociada a ventilador (NAH/NAV) ^b	7-14 días
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas.</u>	<u>Guiado por la gravedad de la infección, los patógenos y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.</u>

^a Para usarse en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos Gram-positivos cuando se sabe o se sospecha que estos contribuyen al proceso infeccioso

^c La duración del tratamiento incluye la administración intravenosa, más el tratamiento oral. El tiempo para cambiar de Zavicefta® intravenoso al tratamiento oral con otro antibiótico depende de la situación clínica, pero es normalmente después de unos 5 días (la duración mínima del tratamiento con ceftazidima-avibactam en los ensayos clínicos fue de 5 días).

La duración del tratamiento debe ser guiada por la gravedad de la infección, el patógeno(s) y la evolución clínica y bacteriológica del paciente.

Posología en pacientes pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) > 50 ml/min/1,73 m²)

La dosis recomendada de Zavicefta® en pacientes pediátricos (de 3 meses a <18 años) se basa en la edad y el peso del paciente. Zavicefta® se administra cada 8 horas mediante infusión intravenosa durante 2 horas, consulte la Tabla 2. La duración de la terapia debe regirse por la gravedad, el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Tabla 2 Dosis en pacientes pediátricos con CrCL> 50 ml / min / 1,73 m² *

Tipo de Infección	Grupo etario	Dosis de ceftazidima /avibactam	Frecuencia	Tiempo de infusión	Duración del tratamiento	
IIAc ^{a,b}	6 meses a <18 años	50 mg/kg/ 12,5 mg/kg hasta un máximo de 2 g/ 0,5 g	cada 8 horas	2 horas	IIAc: 5-14 días ITUc ^c : 5-14 días	
O						
ITUc incluyendo pielonefritis ^b						
NAH/NAV ^b	3 meses a < 6 meses	40mg/kg/ 10mg/kg	cada 8 horas	2 horas	NAH/NAV: 7-14 días <u>LTO: Guiado por la gravedad de la infección, los patógenos y el progreso clínico y bacteriológico del paciente^d</u>	
O						
<u>Infecciones por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (LTO por sus siglas en inglés)^{a,b}</u>						

^a Para usar en combinación con metronidazol cuando se sabe o se sospecha que los patógenos anaeróbicos contribuyen al proceso infeccioso.

^b Para ser utilizado en combinación con un agente antibacteriano activo contra patógenos grampositivos cuando se sabe o se sospecha que contribuyen al proceso infeccioso.

^c La duración del tratamiento incluye tratamiento intravenoso más oral.

D Hay experiencia muy limitada con el uso de Zavicefta por más de 14 días

* Calculado utilizando la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (ml/min/1,73 m²).

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). El régimen de dosis debe ser ajustado si se presenta insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal

El siguiente ajuste de dosis es recomendado en pacientes con insuficiencia renal.

Los ajustes de dosis de Zavicefta® para pacientes con una depuración de creatinina estimada de ≤50mL/min se describen en la Tabla 3. La única información sobre la dosificación de Zavicefta® para pacientes que requieren diálisis se encuentra en la hemodiálisis intermitente. Para otros tipos de diálisis, se sugiere que la dosis/frecuencia de ceftazidima-avibactam siga las directrices locales del documento local del producto para dosificación de ceftazidima. Por ejemplo, para una dosis de 500 mg de ceftazidima la dosis de ceftazidima-avibactam sería 500 mg de ceftazidima/125 mg de avibactam.

Dosis en pacientes adultos y pediátricos con depuración de creatinina (CrCL) ≤ 50 mL/min

Tabla 3 Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤50 mL/min)				
Grupo etario	CrCl (mL/min) ^a estimado	Dosis de ceftazidima/avibactam ^b	Frecuencia	Tiempo de infusión
Adultos	31-50	1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6 a 15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	
Pacientes pediátricos de 2 años a <18 años.	31-50	25 mg/kg/6,25 mg/kg hasta un máximo de 1 g/0,25 g	Cada 8 horas	2 horas
	16-30	18,75 mg/kg/4,75 mg/kg hasta un máximo de 0,75 g/0,1875 g	Cada 12 horas	
	6-15		Cada 24 horas	
	ESRD incluso en hemodiálisis ^c		Cada 48 horas	

^a CrCl calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y con la fórmula de cabecera de Schwartz para pacientes pediátricos (mL/min /1,73 m²).
^b Las recomendaciones de dosis se basan en modelos PK.
^c Tanto ceftazidima como avibactam son hemodializables; por lo tanto, Zavicefta® debe administrarse después de la hemodiálisis el día que se realice.

Posología en pacientes pediátricos < 2 años con depuración de creatinina (CrCl) ≤ 50 mL/min/1,73 m²

No hay información suficiente para recomendar una pauta posológica para pacientes pediátricos < 2 años que tienen un CrCL ≤ 50 mL/min /1,73 m².

En pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización regular de la depuración de creatinina estimado, ya que en algunos pacientes, especialmente al principio



del curso de su infección, el aclaramiento de creatinina estimado a partir de la creatinina sérica puede cambiar rápidamente.

Hemodiálisis

Tanto la ceftazidima como el avibactam son hemodializables; por tanto, Zavicefta® debe ser administrado después de la hemodiálisis en días de hemodiálisis.

Hemofiltración

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemofiltración veno-venosa continua.

Diálisis peritoneal

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones específicas de ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo clínico cuidadoso para la seguridad y la eficacia.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos < 18 años de edad aún no se ha establecido para NAH/NAV y se basa en la extrapolación.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos <3 meses.

Método de administración

Zavicefta® es administrado en adultos por infusión intravenosa durante 2 horas en un volumen de infusión apropiado. En pacientes pediátricos, la duración y el volumen de la infusión pueden ajustarse.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los agentes beta-lactámicos, se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y en ocasiones fatales. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con Zavicefta) debe ser interrumpido de inmediato y deben iniciarse medidas de emergencia adecuadas.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe establecer si el paciente tiene antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad a ceftazidima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente betalactámico. Se debe tener precaución si se administra ceftazidima avibactam a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros agentes betalactámicos.

Limitación de los datos clínicos

El uso de ceftazidima avibactam para tratar pacientes adultos con infecciones aeróbicas Gram negativas donde las opciones terapéuticas son limitadas debe ser solo después de

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consultar con un médico con experiencia adecuada en el tratamiento de enfermedades infecciosas. El uso de ceftazidima avibactam en estas infecciones se basa en extrapolaciones de FC / FD: no se han realizado estudios clínicos.

No se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos con neumonía nosocomial. La eficacia de ceftazidima/avibactam para el tratamiento de pacientes pediátricos 23 meses de edad con NAH/NAV se extrapola de adultos y se basa en el análisis de la relación farmacocinética-farmacodinámica de ceftazodima / avibactam y en la experiencia pediátrica con ceftazidima sola.

Diarrea asociada a Clostridium difficile

La colitis y la colitis pseudo-membranosa asociadas a agentes antibacterianos han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo ceftazidima-avibactam, y puede variar en gravedad de leve a potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea durante o después de la administración de Zavicefta. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Zavicefta y la administración de un tratamiento específico para Clostridium difficile. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo no deben ser administrados.

Pacientes con insuficiencia renal

La ceftazidima y el avibactam se eliminan a través de los riñones, por lo que la dosis debe reducirse según el grado de insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados por seguridad y eficacia. Se han notificado ocasionalmente secuelas neurológicas, incluyendo temblor, mioclonía, estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones, encefalopatía y coma cuando no se ha reducido la dosis con ceftazidima en pacientes con insuficiencia renal.

El tratamiento concomitante con altas dosis de cefalosporinas y medicamentos nefrotóxicos como aminoglucósidos o diuréticos potentes (por ejemplo furosemida) puede afectar de manera desfavorable la función renal.

Microorganismos no susceptibles

El uso prolongado puede dar como resultado el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles (por ejemplo enterococos, hongos), que pueden requerir interrupción del tratamiento u otras medidas apropiadas.

Interferencia no farmacológica

La ceftazidima no interfiere con la prueba enzimática de glucosuria, pero puede producirse una ligera interferencia (falso positivo) con los métodos de reducción de cobre (Benedict, Fehling, Clinitest).

Ceftazidima no interfiere en el ensayo de picrato alcalino para creatinina.

Prueba directa de antiglobulina (prueba DAGT o Coombs) seroconversión y riesgo potencial de anemia hemolítica.

El uso de cefalosporinas puede conllevar al desarrollo de una prueba positiva de antiglobulina directa (DAGT, prueba de Coombs) que puede interferir con la concordancia cruzada de sangre y/o puede causar anemia hemolítica inmune inducida por fármacos. Mientras que la seroconversión de DAGT en pacientes que recibieron Zavicefta fue frecuente en estudios clínicos, no hubo evidencia de hemólisis en pacientes. Que

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollaron una DAGT positiva en el tratamiento. Sin embargo, no puede descartarse la posibilidad que se produzca anemia hemolítica en asociación con el tratamiento con Zavicefta. Los pacientes que tratamiento con Zavicefta deben de ser investigados para esta posibilidad.

Dieta controlada de sodio

Para los pacientes que están en una dieta controlada del sodio, la siguiente información sobre los ingredientes de ceftazidima y avibactam debe ser considerada:

Cada vial contiene aproximadamente 6,37 mmol de sodio por vial. Este valor corresponde a la suma del sodio del avibactam sódico y de los excipientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado para el producto Zavicefta (Ceftazidima - Avibactam sódico) en la indicación “*Infecciones por microorganismos gram negativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas*”, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la evidencia allegada es insuficiente e inadecuada y que el producto de la referencia debe reservarse para situaciones clínicas de urgencia que lo ameritan, como es el caso de aquellas en donde se demuestra alta resistencia a otros antibióticos, especialmente por producción de carbapenemasas, y se han agotado otras opciones de tratamiento. Por lo anterior no recomienda el uso del medicamento en la indicación solicitada.

Adicionalmente, la sala recomienda aprobar la ampliación de advertencias.

Por último, la Sala recomienda ajustar la información para IPP e Inserto de acuerdo al presente concepto.

3.4.1.3 GAVISCON DOBLE ACCIÓN LIQUIDO SACHET SUSPENSIÓN ORAL CON SABOR A MENTA

Expediente : 20044923
Radicado : 20191059884 / 20191202901 / 20201186394
Fecha : 13/10/2020
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 3,25g de Carbonato de calcio, 2,13g de Bicarbonato de sodio

Cada sachet de 10mL contiene 500mg de Alginato de sodio, 325mg de Carbonato de calcio y 213mg de Bicarbonato de sodio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral (misma forma farmacéutica para ambos productos)

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 20027038

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico.

Para el expediente 20044923

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

El producto contiene sodio y calcio y por lo tanto se debe tener en cuenta algunas condiciones del consumidor.

Se pide recomendar un intervalo de 2 horas para la administración de otros medicamentos, teniendo en cuenta que la forma de actuar del producto es netamente mecánica, mediante la formación de una balsa de alginato, y esta recomendación pretende evitar que el efecto de gaviscon se pueda ver afectado por el impacto que puedan tener otros medicamentos en la formación y sostenibilidad de dicha balsa de alginato, cuya función es bloquear que el ácido del estómago se regrese al esófago, además de neutralizar el ácido del estómago.

Se recomienda advertir que los preservativos que contiene el producto también pueden causar reacciones alérgicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición con el fin de:

- Se admita el presente recurso de reposición en contra de la Resolución Núm. 2020032331 del 28 de septiembre de 2020.
- Se revoque parcialmente la Resolución Núm. 2020032331 del 28 de septiembre de 2020, en su artículo segundo, conforme a los argumentos antes expuestos.
- Se conceda en su totalidad lo solicitado en el escrito identificado con el número de radicado Núm, 20191059884 del 01 de abril de 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, revisados los argumento presentados por el interesado en el recurso de reposición la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta mantener la indicación así:

“Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo”

Adicionalmente recomienda la ampliación del grupo etario desde los 6 años de edad.

Por último la sala no considera pertinente retirar la frase “Al igual que con otros antiácidos, el consumo de este producto puede enmascarar los síntomas de otras afecciones médicas más graves y subyacentes”, por cuanto es información que refuerza la seguridad en el uso del producto.

3.4.1.4 SLINDA

Expediente : 20167766
Radicado : 20201157913 / 20211091013
Fecha : 10/05/2021
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Anticonceptivo hormonal oral alternativo en mujeres con androgenismo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Incremento del 1.5 a 3 veces el riesgo de trombosis en comparación con otros progestágenos

- Función tiroidea: en paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de drospirenona puede causar disminución en la globulina fijadora de tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.
- Intolerancia a la glucosa: las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de estrógenos, no obstante, los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con diabetes mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.
- Depresión: una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo de este.
- Neoplasia hepática: abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.
- Suspender su administración en caso de embarazo.
- Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003535 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 07 allegado mediante radicado No. 20211091013

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral

Nueva dosificación:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida. Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica "JUE") y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición "Inicio". De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior. Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico.

Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP)

Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).

Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto.

Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.

- Después de un aborto.

Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si olvida tomar una tableta, tome dicha tableta tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez, y use un método anticonceptivo adicional durante los 7 días

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posteriores. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida.

Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila):

Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimos 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidados.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 12 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 12 horas, siga los consejos del apartado “Si olvida tomar Slinda”.

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Insuficiencia adrenal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio

Trastornos vasculares

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo ($RR=1,24$) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs.

Otros tumores

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Embarazo ectópico

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda.

Diabetes

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones

Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda.

Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda.

El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones y advertencias. Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas.

La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido, de alteraciones gastrointestinales o en caso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos graves asociados al uso de Slinda se describen en el párrafo “Cáncer de mama” y “Trombosis” en la sección 2 ‘Qué necesita saber antes de empezar a tomar Slinda’.

Lea esta sección para más información y consulte a su médico si lo considera necesario.

Puede producirse sangrado vaginal de forma irregular durante el uso de Slinda, que puede ser un ligero manchado que no requiera compresa o un sangrado más intenso, bastante parecido a una menstruación escasa y requiere usar protección sanitaria. También puede ocurrir que nunca tenga sangrado. Los sangrados irregulares no son signos de que la protección anticonceptiva de Slinda haya disminuido. En general, no es necesario que haga nada; simplemente continúe tomando Slinda. Sin embargo, si el sangrado es intenso o prolongado, debe consultar a su médico.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, deberá considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si no tiene sangrado vaginal durante el tratamiento, deberá realizarse un test de embarazo en caso de no haber tomado las tabletas tal y como se indica en la sección 3 “Cómo tomar Slinda”.

Se han asociado los siguientes efectos adversos con el uso de Slinda:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Náuseas, dolor abdominal.
- Cambios en el deseo sexual, cambios en el humor
- Acné
- Molestias en las mamas, menstruaciones dolorosas, sangrado y menstruaciones irregulares.
- Aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Anemia (disminución en el número de glóbulos rojos), fatiga (cansancio), retención de líquidos.
- Mareos
- Vómitos, diarrea, estreñimiento
- Infecciones vaginales
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de: potasio, enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT), bilirrubina, creatinina fosfoquinasa, triglicéridos.
- Alteración del apetito
- Leiomioma uterino (tumor benigno en el útero)
- Estado de ánimo depresivo, depresión, ansiedad
- Falta de la menstruación, sangrado menstrual alterado, dolor pélvico, quistes en los ovarios, secreción y sequedad vaginal
- Caída del pelo, aumento de la sudoración, picor, erupción, seborrea (piel grasa), dermatitis (inflamación de la piel)
- Presión sanguínea alta, sofocos
- Hipersensibilidad

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 cada 1.000 personas):

- Intolerancia a las lentes de contacto.
- Pérdida de peso
- Orina abundante
- Quistes en el pecho, secreción mamaria, frotis cervical anormal, picor genital

Nuevas interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Ellos le pueden informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva adicional (por ejemplo, preservativos) y en ese caso, durante cuánto tiempo, o bien si debe modificar la toma del otro medicamento que necesita.

Algunos medicamentos:

- Pueden tener una influencia en los niveles de Slinda en sangre
- Pueden hacer que sea menos efectivo en la prevención del embarazo
- Pueden causar sangrados inesperados.

Estos incluyen medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Epilepsia (ej.: primidona, fenitoína, barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, topiramato),
- Tuberculosis (ej.: rifampicina),
- Infección por VIH (ej.: ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz), - infección por el virus de la Hepatitis C (ej.: boceprevir, telaprevir),
- Otras infecciones (griseofulvina),
- Presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán),
- Humor depresivo (planta medicinal Hierba de San Juan),
- Ciertas infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina),
- Infecciones por hongos (ej.: fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol),
- Presión arterial alta (hipertensión), angina o ciertos trastornos del ritmo del corazón (ej.: diltiazem).

Si está tomando medicamentos en tratamientos a corto plazo que pudieran hacer menos eficaz a Slinda, se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Dado que el

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efecto de otro medicamento sobre Slinda puede durar hasta 28 días después de suspender el medicamento, durante ese tiempo es necesario utilizar el método anticonceptivo de barrera adicional. Su médico le puede informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva complementaria y si es así, durante cuánto tiempo. Si está tomando medicamentos o preparados a base de plantas más allá del final de las tabletas activas blancos, deseche las tabletas de placebo verdes y comience a tomar el siguiente envase.

Si está tomando medicamentos en tratamientos a largo plazo que pudiera hacer menos eficaz a Slinda, su médico puede recomendarle un método anticonceptivo no hormonal.

Slinda también puede interferir en el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporina utilizada para evitar el rechazo de los órganos trasplantados (el efecto puede aumentar).
- Lamotrigina utilizada para la epilepsia (el efecto puede disminuir).
- Ciertos diuréticos (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio). Su médico puede recomendar un análisis de sangre para verificar los niveles de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Slinda.

Toma de Slinda con alimentos y bebidas

Evite tomar pomelo o zumo de pomelo mientras esté tomando Slinda

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que ajusta el Inserto a las contraindicaciones aprobadas en el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.4.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la solicitud del interesado. Con la siguiente información:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 07 allegado mediante radicado No. 20211091013**

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral

Nueva dosificación:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida. Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica “JUE”) y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición “Inicio”. De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior. Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.

- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico.

Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP)

Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).

Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto.

Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.

- Después de un aborto.

Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si olvida tomar una tableta, tome dicha tableta tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez, y use un método anticonceptivo adicional durante los 7 días posteriores. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida.

Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila):

Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimas 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidados.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 12 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 12 horas, siga los consejos del apartado “Si olvida tomar Slinda”.

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Insuficiencia adrenal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio.

Trastornos vasculares

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo ($RR=1,24$) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs.

Otros tumores

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Embarazo ectópico

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda.

Diabetes

A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones

Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda.

El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones y advertencias. Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas.

La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido, de alteraciones gastrointestinales o en caso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Nuevas reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos graves asociados al uso de Slinda se describen en el párrafo “Cáncer de mama” y “Trombosis” en la sección 2 ‘Qué necesita saber antes de empezar a tomar Slinda’.

Lea esta sección para más información y consulte a su médico si lo considera necesario.

Puede producirse sangrado vaginal de forma irregular durante el uso de Slinda, que puede ser un ligero manchado que no requiera compresa o un sangrado más intenso, bastante parecido a una menstruación escasa y requiere usar protección sanitaria. También puede ocurrir que nunca tenga sangrado. Los sangrados irregulares no son signos de que la protección anticonceptiva de Slinda haya disminuido. En general, no es necesario que haga nada; simplemente continúe tomando Slinda. Sin embargo, si el sangrado es intenso o prolongado, debe consultar a su médico.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, deberá considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si no tiene sangrado vaginal durante el tratamiento, deberá realizarse un test de embarazo en caso de no haber tomado las tabletas tal y como se indica en la sección 3 “Cómo tomar Slinda”.

Se han asociado los siguientes efectos adversos con el uso de Slinda:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Náuseas, dolor abdominal.
- Cambios en el deseo sexual, cambios en el humor
- Acné
- Molestias en las mamas, menstruaciones dolorosas, sangrado y menstruaciones irregulares.
- Aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Anemia (disminución en el número de glóbulos rojos), fatiga (cansancio), retención de líquidos.
- Mareos
- Vómitos, diarrea, estreñimiento
- Infecciones vaginales
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de: potasio, enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT), bilirrubina, creatinina fosfoquinasa, triglicéridos.
- Alteración del apetito
- Leiomioma uterino (tumor benigno en el útero)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Estado de ánimo depresivo, depresión, ansiedad
- Falta de la menstruación, sangrado menstrual alterado, dolor pélvico, quistes en los ovarios, secreción y sequedad vaginal
- Caída del pelo, aumento de la sudoración, picor, erupción, seborrea (piel grasa), dermatitis (inflamación de la piel)
- Presión sanguínea alta, sofocos
- Hipersensibilidad

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 cada 1.000 personas):

- Intolerancia a las lentes de contacto.
- Pérdida de peso
- Orina abundante
- Quistes en el pecho, secreción mamaria, frotis cervical anormal, picor genital

Nuevas interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Ellos le pueden informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva adicional (por ejemplo, preservativos) y en ese caso, durante cuánto tiempo, o bien si debe modificar la toma del otro medicamento que necesita.

Algunos medicamentos:

- Pueden tener una influencia en los niveles de Slinda en sangre
- Pueden hacer que sea menos efectivo en la prevención del embarazo
- Pueden causar sangrados inesperados.

Estos incluyen medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Epilepsia (ej.: primidona, fenitoína, barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, topiramato),
- Tuberculosis (ej.: rifampicina),
- Infección por VIH (ej.: ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz), - infección por el virus de la Hepatitis C (ej.: boceprevir, telaprevir),
- Otras infecciones (griseofulvina),
- Presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán),
- Humor depresivo (planta medicinal Hierba de San Juan),
- Ciertas infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina),
- Infecciones por hongos (ej.: fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol),
- Presión arterial alta (hipertensión), angina o ciertos trastornos del ritmo del corazón (ej.: diltiazem).

Si está tomando medicamentos en tratamientos a corto plazo que pudieran hacer menos eficaz a Slinda, se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Dado que el efecto de otro medicamento sobre Slinda puede durar hasta 28 días después de suspender el medicamento, durante ese tiempo es necesario utilizar el método anticonceptivo de barrera adicional. Su médico le puede informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva complementaria y si es así, durante cuánto tiempo. Si está tomando medicamentos o preparados a base de plantas más allá del final de las tabletas activas blancas, deseche las tabletas de placebo verdes y comience a tomar el siguiente envase.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está tomando medicamentos en tratamientos a largo plazo que pudiera hacer menos eficaz a Slinda, su médico puede recomendarle un método anticonceptivo no hormonal.

Slinda también puede interferir en el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporina utilizada para evitar el rechazo de los órganos trasplantados (el efecto puede aumentar).
- Lamotrigina utilizada para la epilepsia (el efecto puede disminuir).
- Ciertos diuréticos (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio). Su médico puede recomendar un análisis de sangre para verificar los niveles de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Slinda.

Toma de Slinda con alimentos y bebidas

Evite tomar pomelo o zumo de pomelo mientras esté tomando Slinda

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version 07 y la información para prescribir versión 07 allegados mediante radicado No. 20211091013.

3.4.1.5. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20211092403
Fecha : 12/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado como:

" monoterapia: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

" adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® (dapagliflozina) está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Forxiga® (dapagliflozina) está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal:

Existe experiencia limitada de este producto en pacientes con falla renal ($\text{tfg} < 30 \text{ ml/min}$) y falla cardíaca.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal:

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (pth) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, forxiga no debería administrarse en pacientes con una $\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$ y debería ser descontinuado si la tfg es persistentemente menor a 45 ml/min .

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- " antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- " antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- " para función renal con $\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$ al menos 2 a 4 veces al año

Insuficiencia hepática:

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión:

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética:

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (sGLT2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (cad). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar cda incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-c disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (lada por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (sglt2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica cad, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor sglt2 en los pacientes tratados con el inhibidor de sglt2 con cad, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del sglt2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario:

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores:

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor sglt2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa:

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-004566145 V1.0 allegado mediante radicado No. 20211092403
- Información para Prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211092403

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

**3.4.1.6. JAKAVI® 5 mg TABLETAS
JAKAVI® 10 mg TABLETAS
JAKAVI® 15 mg TABLETAS
JAKAVI® 20 mg COMPRIMIDOS**

Expediente : 20055293 / 20083253 / 20055348 / 20048478
Radicado : 20211097107 / 20211097116 / 20211097120 / 20211097125
Fecha : 19/05/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 5 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 10 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 15 mg de Ruxolitinib base
Cada tableta contiene Ruxolitinib fosfato equivalente a 20 mg de Ruxolitinib base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Mielofibrosis (MF)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera (PV)

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($< 200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos $[\text{can}] < 500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva ("latente") según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis b (título de adn del vhb), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por vhb tratados con jakavi. Se desconoce el efecto de jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por vhb. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece Imp, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de Imp.

Cáncer de piel no melanocítico

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (cpnm) -carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de merkel- en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de cpnm o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (hdl), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (ldl) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la cyp3a4 o inhibidores moderados duales de la cyp2c9 y la cyp3a4 (p. Ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para Prescribir Versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial
- Declaración sucinta versión Ref. No. N.A. del 12 de enero del 2021 allegado mediante radicación inicial

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

3.4.1.7. LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20201155434 / 20201203759 / 20211098448
Fecha : 20/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005327 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.1.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20211098448
- Información para prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211098448

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

3.4.1.8. LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20201155436 / 20201208010 / 20211098560
Fecha : 21/05/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser $\leq$ Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCaM) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005195 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.4.1.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Doc ID-003944969 Versión 2.0 allegado mediante radicado No. 20211098560

Información para prescribir Clave 1-2021 allegado mediante radicado No. 20211098560

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

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. UNIRS - RITUXIMAB

Radicado : 20211102969

Fecha : 27/05/2021

Interesado : Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Rituximab, solución inyectable concentración 10 mg de Rituximab por mL, vía intravenosa:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación: Segunda línea en enfermedades desmielinizantes autoinmunes (incluyendo esclerosis múltiple, espectro neuromielitis óptica, enfermedad por anticuerpos antiMOG).

Grupo etario: 1 mes a 18 años

Dosificación: 375 mg por m² de superficie corporal por dosis, en niños (1 mes a 18 años)

CONCEPTO: La Sala Especializada considera que la información allegada por el interesado consiste en estudios observacionales, no aleatorizados, con poca casuística, con resultados que sugieren alguna respuesta favorable en pacientes pediátricos refractarios con enfermedad desmielinizante autoinmune en el espectro de enfermedad por anticuerpos antiMOG. Adicionalmente, se evidencia una importante frecuencia y severidad de eventos adversos.

Dado que no existe evidencia de eficacia y seguridad robusta, la Sala no recomienda la ampliación de la indicación para Rituximab en “*Segunda línea en enfermedades desmielinizantes autoinmunes (incluyendo esclerosis múltiple, espectro neuromielitis óptica, enfermedad por anticuerpos antiMOG)*” en niños de 1 mes a 18 años, para que sea incluido en el registro sanitario. Sin embargo, de acuerdo con la Resolución 1885 de 2018 Art 95 y 96 recomienda que la indicación mencionada para Rituximab ingrese en el listado UNIRS.

3.4.2.2. SAXENDA 6 mg /mL

Expediente : 20094683

Radicado : 20201159602 / 20211071316

Fecha : 14/04/2021

Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase iv según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tratados con otros productos para el manejo del peso,
- Con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- Con insuficiencia renal severa,
- Con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroide

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003287 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.17, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602
- Información para Prescribir versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602

Nuevas indicaciones:

Adultos

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

≥30 kg/m² (obesidad), o
≥27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Adolescentes

Saxenda se puede utilizar como un adjunto al asesoramiento de en un plan de nutrición saludable y actividad física para el manejo del peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años con:

peso corporal superior a 60 kg y obesidad (IMC equivalente a ≥30 kg/m² en adultos según los límites internacionales) *.

*Puntos límites de IMC del IOTF para la obesidad según el género, en edades entre los 12–18 años

Edad (años)	Índice de masa corporal 30 kg/m2	
	Varones	Mujeres
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nueva dosificación:

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥30ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada terminal.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años o en adolescentes con un peso corporal menor o igual a 60 kg, debido a que no se dispone de datos sobre esta población.

En el caso de los adolescentes entre los 12 y los 18 años, se debe usar un esquema posológico de escalamiento de dosis igual al de los adultos (ver tabla 1). La dosis se debe aumentar hasta completar los 3.0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se haya alcanzado la dosis máxima tolerable. No se recomienda administrar dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciegos, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes adultos obesos con sobrepeso u obesidad con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3 en adultos. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100); rara (≥1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmune		

Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**
Trastornos cardíacos		
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Trastornos renales y urinarios		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección ‘Descripción de reacciones adversas esperadas’ para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados



con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Población pediátrica

En un estudio clínico llevado a cabo en adolescentes con obesidad entre los 12 y antes de los 18 años, 125 pacientes fueron expuestos a Saxenda® durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad eran comparables a las observadas en la población adulta. El vómito se presentó con una frecuencia dos veces mayor entre los adolescentes, comparados con los adultos.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

CONCEPTO: Revisada la respuesta al Auto No. 2021003287 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.17, presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que no allega información clínica adicional (estudios con mayor número de niños y tiempo de seguimiento) y considera que la modesta reducción de peso de 4.29% a los 12 meses en niños de 12 a 18 años, tiene poca relevancia clínica teniendo en consideración que se proyecta un tratamiento permanente que no está exento de eventos adversos, algunos graves como el riesgo potencial de neoplasias tiroideas y son desconocidos los beneficios y riesgos a largo plazo.

En el tratamiento de la obesidad se espera que el uso de fármacos agregue beneficio al efecto obtenido con modificaciones al estilo de vida, en el estudio presentado no se logró reducción del peso en el grupo de niños que recibió tratamiento no farmacológico lo que no permite establecer con certeza el aporte agregado de Liraglutida a una adecuada intervención no farmacológica multidimensional.

Para la sala la base del manejo de la obesidad es la intervención no farmacológica multidimensional que se debe establecer lo más temprano en el curso de la vida.

Teniendo en cuenta que Liraglutida induce solo una modesta reducción de peso y el potencial de eventos adversos a largo plazo es desconocido, la Sala recomienda no ampliar la indicación a pacientes adolescentes dado que el balance benefico - riesgo es incierto.

Por tanto, debe retirar de la información farmacológica, IPP e inserto toda alusión a la indicación no aceptada.

3.4.2.3 **DARZALEX 20 mg/ml**

Expediente : 20101895
Radicado : 20201157322 / 20201161050 / 20211076855
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

o En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

o En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Nueva contraindicación

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

Nuevas advertencias y precauciones

Darzalextm puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIS en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalextm.

La mayoría de las RRIS ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRIS antes del tratamiento con Darzalextm. Interrumpir la infusión de darzalextm por las RRIS de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (grado 4), discontinuar permanentemente la administración de darzalextm e instituir el cuidado de emergencia.

Para reducir el riesgo de las RRIS retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de Darzalextm. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/trombocitopenia

Darzalextm puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia. Monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de Darzalextm para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de Darzalextm. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RHD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con Darzalextm. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Darzalextm y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con Darzalextm. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo Darzalextm, suspender el tratamiento con Darzalextm y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con Darzalextm en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de Darzalextm durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse Darzalextm durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con Darzalextm.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de Darzalex[™] para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con Darzalex[™], tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Darzalex[™] tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003284 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.14, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855
- Información para Prescribir versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855.

Nuevas indicaciones:

DARZALEX[™] está indicado:

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

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

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

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con régimenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con régimenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

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

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

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

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



Dosis faltante(s)

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

Modificaciones de la dosis

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

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

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

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX (ver sección Estudios clínicos).

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

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

Medicamentos posteriores a la infusión

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

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

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

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

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

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEXTM no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
Opción 1 (infusión de dosis única)				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Opción 2 (infusión de dosis dividida)				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

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

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEXTM durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP.
Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 20\%$) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a $< 1\%$ para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

- ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.
- ^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.
- ^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.
- ^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.
Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio

MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m2) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona
^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación
^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos
Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEXTM debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
	Tos		14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4
** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.
*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera



infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m2 de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m2 de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 23. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

- Muy común ≥ 1/10
- Común ≥ 1/100 a <1/10
- Poco común ≥1/1000 a <1/100
- Raro ≥ 1/10000 a <1/1000
- Muy raro <1/10000, incluyendo reportes aislados
- Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 23, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 23: Reacciones adversas postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Reacción adversa	
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco - fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 21 de 2020, numeral 3.4.2.14., 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:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855**
- **Información para Prescribir versión CCDS 29 enero 2020 allegado mediante radicado No. 20211076855.**

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

DARZALEX™ está indicado:

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

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

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

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- **Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**
- **Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.**
- **Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.**
- **Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.**

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

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

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

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

Dosis faltante(s)

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

Modificaciones de la dosis

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

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

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

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX (ver sección Estudios clínicos).

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

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

Medicamentos posteriores a la infusión

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

Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

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

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

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

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEXTM no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)
No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

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

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

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

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

- **Grado 1-2 (leve a moderado):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- **Grado 3 (severo):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- **Grado 4 (potencialmente fatal):** Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a $< 1\%$ para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

***Nota:** Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológico de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEXTM durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

***Nota:** Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 20\%$) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a $< 1\%$ para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.
- ^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.
- ^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.
- ^d Tos, tos productiva
- * Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.
Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase

3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.
Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m2) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos
Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRI, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEXTM debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*



* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 23. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común ≥ 1/10

Común ≥ 1/100 a <1/10

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$
Muy raro $<1/10000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 23, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 23: Reacciones adversas postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	
Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco - fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretitol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version CCDS 29 enero 2020 y la información para prescribir version CCDS 29 enero 2020 allegados mediante radicado No. 20211076855.

3.4.2.4 TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20201144377 / 20211079108
Fecha : 23/04/2021
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial de 20ml contiene 1200mg Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003282 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al Auto No. 2021003282 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 numeral 3.4.2.5., La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la solicitud del interesado para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 DUPIXENT® 200MG

Expediente : 20156864
Radicado : 20211071864
Fecha : 15/04/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μ L) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Conjuntivitis

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

Condiciones eosinofílicas

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

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

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

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides

Oidos, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent®.

Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211071864
- Información para prescribir versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211071864

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

- General

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

- Dermatitis atópica:

Adultos:

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

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad):

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

- Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

- Dosis Omitida:

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

Poblaciones Especiales:

- Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma:

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

- Pacientes adultos mayores:

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

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

Peso:

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

Administración:

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis:

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al Rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. . No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

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

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde,

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos:

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

Afecciones atópicas concomitantes:

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis atópica:

Adultos

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

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

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

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo.

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

- a) Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.
- b) Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.
- c) En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente ≥10%; frecuente ≥1 y ≤10%; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3.8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)

- a) Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.
- b) En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de

seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

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

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥10 %; frecuente ≥1 y ≤10 %; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST.

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1%)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientesaño en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de

Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotales de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero.

Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis:

Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥5.000 células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

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

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

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

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas durante 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

CONCEPTO: Revisada la información allegada para justificar la ampliación del grupo etario para Dupilumab en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica severa quienes son candidatos para terapia sistémica, La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado que presente información clínica con más tiempo de seguimiento y mayor casuística, que incluya resultados más actualizados del estudio de extensión R668-AD-1434, ya que el corte presentado es de hace dos años, y sólo 39 pacientes llevaban al menos 52 semanas de tratamiento. Asimismo, solicita que allegue datos actualizados sobre la incidencia de eventos adversos, incluida conjuntivitis posiblemente asociada a Dupilumab.

Adicionalmente, la Sala considera que no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años, por lo tanto, el interesado debe suprimir el texto *“No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años”*.

3.5.2 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069

Radicado : 20211072120

Fecha : 15/04/2021

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab igual a 150 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones: (Del Registro)

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Conjuntivitis

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

Condiciones eosinofílicas

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

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

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

Reducción de la dosis de corticosteroides:

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

Infección por helmintos

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

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

(como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

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:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211072120
- Información para prescribir versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Marzo 2021 allegado mediante radicado No. 20211072120

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

- Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea
- Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

- Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

- Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis Omitida:

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

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

- Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

- Asma

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

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W Kg).

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

- Condiciones Eosinofílicas

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

- Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

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

- Reducción de la dosis de corticosteroides:

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

- Infección por helmintos

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

- Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

- Dermatitis Atópica

Adultos

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

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

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

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

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente y poco frecuente y <1 %, rara y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526.



El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434.). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434.

El perfil de seguridad de Dupixent® +TCS en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

- Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

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

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente 10 %; frecuente 1 y %; poco frecuente 0,1 y <1 %, rara 0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1.1%)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

- Rinosinusitis Crónica Con Poliposis Nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS- 52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

- Descripción De Las Reacciones Adversas Seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis. Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. No se reportaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento .000 células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

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

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

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

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas por 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes con en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®;

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa.



CONCEPTO: Revisada la información allegada para justificar la ampliación del grupo etario para Dupilumab en niños de 6 a 11 años con dermatitis atópica severa quienes son candidatos para terapia sistémica, La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado que presente información clínica con más tiempo de seguimiento y mayor casuística, que incluya resultados más actualizados del estudio de extensión R668-AD-1434, ya que el corte presentado es de hace dos años, y sólo 39 pacientes llevaban al menos 52 semanas de tratamiento. Asimismo, solicita que allegue datos actualizados sobre la incidencia de eventos adversos, incluida conjuntivitis posiblemente asociada a Dupilumab.

Adicionalmente, la Sala considera que no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años, por lo tanto, el interesado debe suprimir el texto *“No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 12 años”*.

3.5.3. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVITREA

Expediente : 20039088
Radicado : 20211080798
Fecha : 26/04/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada vial / jeringa contiene 2 mg de Aflibercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Eylia® está indicado para el tratamiento de
- Degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (dmae húmeda)
- Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (ovcr)
- Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (orvr)
- Edema macular diabético (emd)
- Neovascularización coroidea miópica (nvc miópica)

Contraindicaciones:

- Infección ocular o periocular
- Inflamación intraocular activa severa
- Hipersensibilidad conocida a aflibercept o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis

Las inyecciones intravítreas, incluyendo las de eylia®, se han asociado a endoftalmitis. Siempre que se administre eylia® se debe emplear una técnica de inyección aséptica adecuada. se debe instruir a los pacientes para que informen inmediatamente cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis y deben tratarse adecuadamente.

Aumento de la presión intraocular

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a una inyección intravítrea, incluida eylia®. Se ha de tener precaución especial en los pacientes con glaucoma mal controlado. Por lo tanto, en todos los casos se deberá realizar un seguimiento y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798

Información para Prescribir Versión 14 allegado mediante radicado No. 20211080798

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

3.5.4. IMFINZI 50 mg/ mL CONCENTRACION PARA SOLUCION PARA INFUSION

Expediente : 20143749
Radicado : 20211083388
Fecha : 29/04/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal,

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003822104 V8.0. allegado mediante radicado No. 20211083388
- Información para prescribir IPP clave 1-2021 Doc ID-004465526 V2.0. allegado mediante radicado No. 20211083388

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

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449 / 20201108778 / 20211025355 / 20211028374
Fecha : 18/02/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

MENOPUR es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha discontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

Interacciones:

Clase de Sistema de Órganos	Común (> 1/100 a < 1/10)	Poco común (>1/1,000 a <1/100)	Rara (>1/10,000 a >1/1,000)	Desconocida
Trastornos oculares				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal. Distensión abdominal. Náuseas	Vómito Malestar abdominal. Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^b	Fatiga		Pirexia. Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad ^c
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético ^d
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSS ^e . Dolor pélvico ^f	Quiste ovárico. Molestias en los senos ^g		Torsión ovárica ^e
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné. Sarpullido	Prurito. Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo ^e
^a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver. ^b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección. ^c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados. ^d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades. ^e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica. ^f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero ^g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.				

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR.



A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser descontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015440 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v. 20170911v_2 allegado mediante radicado No. 20201015449
- Información para prescribir v. CCDS2012-07 versión 05 allegado mediante radicado No. 20201015449

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de # 2020, numeral 3.6.6, 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:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

MENOPUR es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo,

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.

Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del espermatozoides) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

<u>Clase de Sistema de Órganos</u>	<u>Común</u> (<u>> 1/100 a < 1/10</u>)	<u>Poco común</u> (<u>>1/1,000 a <1/100</u>)	<u>Rara</u> (<u>>1/10,000 a >1/1,000</u>)	<u>Desconocida</u>
<u>Trastornos oculares</u>				<u>Trastornos visuales^a</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Dolor abdominal,</u> <u>Distensión abdominal,</u> <u>Náuseas</u>	<u>Vómito</u> <u>Malestar abdominal,</u> <u>Diarrea</u>		
<u>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</u>	<u>Reacciones en el sitio de inyección^b</u>	<u>Fatiga</u>		<u>Pirexia,</u> <u>Malestar</u>
<u>Trastornos del sistema inmune</u>				<u>Reacciones de hipersensibilidad^c</u>
<u>Investigaciones</u>				<u>Aumento de peso</u>
<u>Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos</u>				<u>Dolor musculoesquelético^d</u>
<u>Desórdenes del sistema nervioso</u>	<u>Cefaleas</u>	<u>Mareo</u>		
<u>Desórdenes del sistema reproductivo</u>	<u>OHSS^e,</u> <u>Dolor pélvico^f</u>	<u>Quiste ovárico,</u> <u>Molestias en los senos^g</u>		<u>Torsión ovárica^e</u>
<u>Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel</u>			<u>Acné,</u> <u>Sarpullido</u>	<u>Prurito,</u> <u>Urticaria</u>
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Sofocos</u>		<u>Tromboembolismo^e</u>
<u>a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver.</u> <u>b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección.</u> <u>c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados.</u> <u>d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades.</u> <u>e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica.</u> <u>f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero</u>				

g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR.
A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.



Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser descontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser descontinuado y no debe administrarse la hCG; asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.8.0.N10

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 3.0 del producto MENOPUR. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version v. 20170911v_2 y la información para prescribir version v. CCDS2012-07 versión 05 allegados mediante radicado No. 20201015449.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2. BOOSTRIX® VACUNA ADSORBIDA DTPA

Expediente : 19904509
Radicado : 20201038191 / 20201048313 / 20201077488 / 20211016056
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

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

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares

Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Frecuentes: mareos

Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Interacciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015439 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, para dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, asociada a la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS10/IP111 allegado mediante radicado No. 20201038191
- Información para prescribir versión GDS10/IP111 allegado mediante radicado No. 20201038191

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020, numeral 3.6.5., 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: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide Diftérico no menos de 2UI
Toxoide Tetánico no menos de 20UI
Toxoide Pertussis 8 mcg
Hemaglutinina Filamentosa 8 mcg
Pertactina 2,5 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.

Contraindicaciones:

Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- Temperatura mayor o igual que 40,0 °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Llanto persistente e inconsolable de duración 3 horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

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

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos obtenidos de ensayos clínicos en los que se administró Boostrix™ a 839 niños (de 4 a 9 años de edad) y 1931 adultos, adolescentes y niños (mayores de 10 años).

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$
Muy raras: $< 1/10.000$

Niños de 4 a 9 años de edad

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores

Trastornos metabólicos y de la nutrición
Frecuentes: anorexia

Trastornos psiquiátricos
Muy frecuentes: irritabilidad

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: somnolencia
Frecuentes: dolor de cabeza
Poco frecuentes: alteración de la atención

Trastornos oculares
Poco frecuentes: conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: diarrea, vómitos, trastornos gastrointestinales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: erupción cutánea

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga
Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C (incluida fiebre > 39 °C)
Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de inyección (como induración), dolor

Adultos, adolescentes y niños a partir de 10 años de edad

Infecciones e infestaciones
Poco frecuentes: infección en las vías respiratorias superiores, faringitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: dolor de cabeza
Frecuentes: mareos
Poco frecuentes: síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: náuseas, trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: artralgia, mialgia, rigidez articular, rigidez musculoesquelética

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos dolor, enrojecimiento e inflamación), fatiga, malestar general

Frecuentes: fiebre $\geq 37,5$ °C, reacciones en el lugar de inyección (como masa en el lugar de inyección y absceso estéril en el lugar de inyección)

Poco frecuentes: fiebre > 39 °C, enfermedad similar a la influenza, dolor

Reactogenicidad después de dosis repetida de Boostrix™

Los datos obtenidos de 146 sujetos sugieren que con la vacunación repetida conforme a un esquema de 0, 1, 6 meses en adultos (> 40 años de edad) ocurre un pequeño aumento de la reactogenicidad local (dolor, enrojecimiento, inflamación).

Los sujetos con primovacunación completa de 4 dosis de DTPw seguida por una dosis de Boostrix™ aproximadamente a los 10 años de edad mostraron un aumento de la reactogenicidad local después de una dosis de Boostrix™ adicional administrada 10 años después.

Datos de post-comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: angioedema

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones (con o sin fiebre)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Raras: inflamación generalizada en el miembro donde se aplicó la vacuna, astenia

Interacciones:

Es improbable que el uso concomitante con otras vacunas inactivadas y con inmunoglobulina provoque interferencias con las respuestas inmunes.

Cuando se considere necesario, Boostrix puede administrarse simultáneamente con otras vacunas o inmunoglobulinas.

Si se administra Boostrix al mismo tiempo que otra vacuna o inmunoglobulina inyectable, los productos deben administrarse siempre en lugares diferentes.

Como en el caso de otras vacunas, es posible que en pacientes que estén siendo tratados con terapia de inmunosupresión o en pacientes con inmunodeficiencia no se obtenga una respuesta adecuada. En estos pacientes, cuando se necesite una vacuna del tétanos para una herida con posibilidad de infección de tétanos se empleará una vacuna sólo del tétanos.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 mL de la vacuna.

Boostrix™ puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix™ puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix™ puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 6.0 del producto BOOSTRIX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version GDS10/IPI11 y la información para prescribir version GDS10/IPI11 versión 05 allegados mediante radicado No. 20201038191.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.3. Ig VENA 5 g/100 ml

Expediente : 19945796
Radicado : 20201056533 / 20211046815
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Kedrion S.A.S

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

- Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.
- Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.
- Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
- Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
- Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

- Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

- Náuseas
- Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
- Dolor muscular
- Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina
- Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser mas susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días

- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- Síndrome de Guillain Barré:

0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

- Enfermedad de Kawasaki:

Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
	o 0,4 g/kg/día	Durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2-4 semanas
	o 2 g/kg	o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.



Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería

Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016872 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20211046815

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020, numeral 3.6.3., 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: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de IgG <4 g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Después de trasplante de médula ósea

***PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.**

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas
- Síndrome de Guillain Barré
- Enfermedad de Kawasaki
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

- Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.
- Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.
- Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.
- Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
- Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

- Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

- Náuseas
- Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
- Dolor muscular
- Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

- Meningitis no infecciosa
- Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
- Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
- Estado de confusión
- Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
- Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
- Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
- Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
- Vómito, diarrea, dolor abdominal
- Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
- Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
- Falla renal repentina
- Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser mas susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica.

La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado.

Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4- 0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

- Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días

- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

- Síndrome de Guillain Barré:

0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

- Enfermedad de Kawasaki:

Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento.

Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia inmune primaria	entre 0,8 y 1 g/kg	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
	o	
	0,4 g/kg/día	Durante 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/día	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg	En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	Dosis inicial: 2 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (MMN)	Dosis inicial: 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2-4 semanas
	o	o
	2 g/kg	Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Si utiliza más Ig VENA de la que debería

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se le administra más Ig VENA de la que debería, una sobrecarga de proteína líquida podría ocurrir y la sangre puede volverse más gruesa (hiperviscosidad); esto podría ocurrir especialmente cuando se trata de pacientes en riesgo, adultos mayores o con insuficiencia cardíaca o renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211046815

Finalmente, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 4.3 del PGR se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4. VENTIA 2%

Expediente : 20048078
Radicado : 20201089279 / 20211052185
Fecha : 18/03/2021
Interesado : Kamada LTD

Composición: Cada frasco de 50 ml contiene: Alfa 1 Antitripsina 2% en solución salina amortiguada con fosfato.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Limitaciones de Uso:

- El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa1-PI, incluyendo a VENTIA® 2% en exacerbaciones pulmonares y en la progresión de enfisema en la deficiencia de Alfa 1-antitripsina no ha sido demostrado de forma concluyente en ensayos clínicos aleatorios controlados.
- Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo y mantenimiento crónico con VENTIA® 2% en individuos no se encuentran disponibles.
- VENTIA® 2% no está indicado como terapia para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha establecido una grave deficiencia de Alfa1-PI.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA.
- Pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT.

Precauciones y advertencias:

- Puede contener trazas de IgA
- Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA y con anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.
- Monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión.
- Sí se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión.
- Tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.
- Debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos.

La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones adversas:

La reacción adversa grave observada durante los estudios clínicos con AAT fue la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco c (> 0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La administración de AAT se detalla a continuación:

- Solo para uso intravenoso.
- Use una técnica aséptica para todos los pasos de preparación y administración.
- Administrar AAT solo; No mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.
- Administre el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las tres horas posteriores a la entrada de los viales.

La dosis recomendada de AAT es de 60 mg / kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa.

- Administrar a una tasa que no exceda los 0,2 mL/kg de peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.

No se han realizado estudios de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La población tratada con Kamada-AAT en dos estudios clínicos tenía 40-74 años, 54% hombres, 100% caucásicos y tenía deficiencia congénita de AAT con evidencia clínica de enfisema.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

La dosificación para pacientes geriátricos debe ser apropiada para su situación general. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años.

- Utilice siempre un filtro en línea de 5 micrones (no incluido) durante la infusión.
- Si se producen eventos negativos, reduzca la tasa o interrumpa la infusión hasta que los síntomas desaparezcan. Reanude la infusión a una tasa tolerada por el paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016876 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211052185

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020, numeral 3.6.3., 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: Cada frasco de 50 ml contiene: Alfa 1 Antitripsina 2% en solución salina amortiguada con fosfato.

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicada para el aumento crónico y terapia de manteniendo en pacientes con enfisema debido a la deficiencia congénita demostrada de alfa 1 antitripsina (ATT) (inhibidor de alfa 1 proteinasa (API)).

Limitaciones de Uso:

- El efecto de la terapia de reemplazo con cualquier Alfa1-PI, incluyendo a VENTIA® 2% en exacerbaciones pulmonares y en la progresión de enfisema en la deficiencia de Alfa 1-antitripsina no ha sido demostrado de forma concluyente en ensayos clínicos aleatorios controlados.
- Los datos clínicos que demuestran los efectos a largo plazo de la terapia de reemplazo y mantenimiento crónico con VENTIA® 2% en individuos no se encuentran disponibles.
- VENTIA® 2% no está indicado como terapia para la enfermedad pulmonar en pacientes en los que no se ha establecido una grave deficiencia de Alfa1-PI.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con deficiencia de inmunoglobulina a (IGA) con anticuerpos contra IGA.
- Pacientes que presenta una historia de severas reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo anafilaxis, a productos AAT.

Precauciones y advertencias:

- Puede contener trazas de IgA
- Los pacientes con deficiencia selectiva o grave de IgA y con anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos conocidos a IgA tienen un mayor riesgo de desarrollar hipersensibilidad severa y reacciones anafilácticas.
- Monitorear los signos vitales continuamente y observar al paciente cuidadosamente a lo largo de la infusión.
- Sí se producen reacciones anafilácticas o anafilactoides severas suspender inmediatamente la infusión.
- Tenga a disposición epinefrina y otra terapia apropiada de apoyo para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.
- Debido a que este producto está hecho de plasma humano puede transmitir agentes patógenos humanos.

La seguridad y efectividad en pediatría y en mayores de 65 años no está establecida, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Reacciones adversas:

La reacción adversa grave observada durante los estudios clínicos con AAT fue la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el fármaco c (> 0,5% de las infusiones) en ensayos clínicos fueron dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores.

Interacciones: N/A

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La administración de AAT se detalla a continuación:

- Solo para uso intravenoso.
- Use una técnica aséptica para todos los pasos de preparación y administración.
- Administrar AAT solo; No mezclar con otros agentes o soluciones diluyentes.
- Administre el producto llevado a temperatura ambiente dentro de las tres horas posteriores a la entrada de los viales.

La dosis recomendada de AAT es de 60 mg / kg de peso corporal administrada una vez a la semana por infusión intravenosa.

- Administrar a una tasa que no exceda los 0,2 mL/kg de peso corporal por minuto, dependiendo de la respuesta y el confort del paciente.

No se han realizado estudios de dosis que utilicen criterios de valoración de eficacia.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La población tratada con Kamada-AAT en dos estudios clínicos tenía 40-74 años, 54% hombres, 100% caucásicos y tenía deficiencia congénita de AAT con evidencia clínica de enfisema.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

La dosificación para pacientes geriátricos debe ser apropiada para su situación general. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años.

- Utilice siempre un filtro en línea de 5 micrones (no incluido) durante la infusión.
- Si se producen eventos negativos, reduzca la tasa o interrumpa la infusión hasta que los síntomas desaparezcan. Reanude la infusión a una tasa tolerada por el paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20211052185

Finalmente, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 5.1 del PGR se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5. STELARA® 45 MG/0.5 ML

Expediente : 20009810
Radicado : 20201036952 / 20211019401 / 20211040115 / 20211060530
Fecha : 30/03/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección.

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas.

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, <u>sinusitis</u> . Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, <u>infección viral del tracto respiratorio superior</u> , <u>infección vulvovaginal micótica</u> .
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

- Muy común: ≥ 1/10
- Común: ≥ 1/100 y < 1/10.
- Poco común: ≥ 1/1000 y < 1/100
- Rara: ≥ 1/10000 y < 1/1000:
- Muy rara: <1/10000, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica, <u>vasculitis por hipersensibilidad</u>
--	--

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, Vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, Vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un Vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.



Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015438 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115
- Información para prescribir CCDS Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211040115

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta Auto a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020, numeral 3.6.14., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que da respuesta satisfactoria a los requerimientos de calidad y PGR, sin embargo, la argumentación presentada con respecto a lo requerido en posología, contraindicaciones y precauciones y advertencias no desvirtúa el concepto de la sala, por lo tanto la sala recomienda aprobar el producto en referencia con la siguiente información:

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa).

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®.

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso postautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, sinusitis. Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

- Muy común: $\geq 1/10$
- Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.
- Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:
- Muy rara: $<1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodermica, vasculitis por hipersensibilidad

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Descontinuación del tratamiento

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Vial
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, Vial
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, Vial
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un Vial de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg³

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que **STELARA®** sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar **STELARA®** si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de **STELARA®** según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de **STELARA®** en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a **STELARA®**, un total de 353 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 69 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

De acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del PGR se considera que:

Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CCDS Junio de 2020 radicado No. 20211040115 y la información para prescribir versión CCDS Junio de 2020 al presente concepto y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes de eventos adversos deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.6. TACHOSIL®

Expediente : 20059137
Radicado : 20191117001 / 20201096342
Fecha : 02/06/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada cm² contiene:

Espónja de colágeno de tendones equinos (vehículo): 2.1 mg

Recubierta con:

Fibrinógeno humano (activo): 5.5 mg

Trombina humana (activo): 2.0 IU

Riboflavina: 18.2 µg

Forma farmacéutica: Matriz adhesiva

Indicaciones:

TachoSil® está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones:

TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Solamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en cirugía anastomótica gastrointestinal. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: urticaria, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

Para prevenir el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiadas adecuadamente antes de la administración de TachoSil® (véase la sección Instrucciones de uso / manipulación, 6.5). Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Experiencias en ensayos clínicos

Los datos de seguridad obtenidos a partir de ensayos clínicos para TachoSil®, por lo general reflejan el tipo de complicaciones postoperatorias relacionadas con las condiciones quirúrgicas en las que se realizaron los ensayos clínicos y la enfermedad subyacente de los pacientes.

Inmunogenicidad

En raras ocasiones se pueden presentar anticuerpos contra los componentes de productos selladores o hemostáticos de fibrina.

Sin embargo, en un ensayo clínico con TachoSil® en cirugía hepática, aproximadamente el 26% de los 96 pacientes analizados y tratados con TachoSil® desarrollaron anticuerpos contra el colágeno equino. Los anticuerpos contra el colágeno equino después de usar TachoSil® no fueron reactivos con el colágeno humano. Un paciente desarrolló anticuerpos contra el fibrinógeno humano.

No hubo eventos adversos atribuibles al desarrollo de anticuerpos contra el fibrinógeno humano o el colágeno equino.

Los datos clínicos sobre exposición repetida a TachoSil® son muy limitados. Dos individuos, con estado de anticuerpos al colágeno o fibrinógeno desconocido, fueron expuestos nuevamente en un ensayo clínico y no reportaron eventos adversos por agentes inmunes.

Experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad

Trastornos vasculares: Trombosis

Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinal (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales)⁴.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones¹.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones.

De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, TachoSil® puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol,

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Antes de la aplicación de TachoSil® deben eliminarse dichas sustancias en la mayor medida posible.

Vía de administración: Intralesional

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El uso de TachoSil® está limitado a los cirujanos con experiencia. El número de matrices de TachoSil® que se utilice siempre debe estar determinado en función de las necesidades clínicas del paciente, varía y debe ser apropiado para el tamaño de la herida.

Dosificación

La aplicación de TachoSil® debe ser específico para cada paciente y debidamente determinada por el cirujano tratante. En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 10 matrices³. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo, en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de matrices de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3,0 cm x 2,5 cm) o la matriz pre-enrollada (4,8 cm x 4,8 cm).

Poblaciones Especiales de Pacientes

Pacientes pediátricos

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos (> 1 mes de edad), se reportaron de una a dos matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm) y hasta un máximo de 4 matrices.

Método de administración:

Solamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

Es altamente recomendado que cada vez que se le administre TachoSil® a un paciente, se tome registro del nombre del producto y su número de lote, con el fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002926 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001
- Información para prescribir versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019, numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cm² contiene:

Esponja de colágeno de tendones equinos (vehículo): 2.1 mg

Recubierta con:

Fibrinógeno humano (activo): 5.5 mg

Trombina humana (activo): 2.0 IU

Riboflavina: 18.2 µg

Forma farmacéutica: Matriz adhesiva

Indicaciones:

TachoSil® está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones:

TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Solamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en cirugía anastomótica gastrointestinal. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: urticaria, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

Para prevenir el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiadas adecuadamente antes de la administración de TachoSil® (véase la sección Instrucciones de uso / manipulación, 6.5). Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Experiencias en ensayos clínicos

Los datos de seguridad obtenidos a partir de ensayos clínicos para TachoSil®, por lo general reflejan el tipo de complicaciones postoperatorias relacionadas con las condiciones quirúrgicas en las que se realizaron los ensayos clínicos y la enfermedad subyacente de los pacientes.

Inmunogenicidad

En raras ocasiones se pueden presentar anticuerpos contra los componentes de productos selladores o hemostáticos de fibrina.

Sin embargo, en un ensayo clínico con TachoSil® en cirugía hepática, aproximadamente el 26% de los 96 pacientes analizados y tratados con TachoSil® desarrollaron anticuerpos contra el colágeno equino. Los anticuerpos contra el colágeno equino después de usar TachoSil® no fueron reactivos con el colágeno humano. Un paciente desarrolló anticuerpos contra el fibrinógeno humano.

No hubo eventos adversos atribuibles al desarrollo de anticuerpos contra el fibrinógeno humano o el colágeno equino.

Los datos clínicos sobre exposición repetida a TachoSil® son muy limitados. Dos individuos, con estado de anticuerpos al colágeno o fibrinógeno desconocido, fueron expuestos nuevamente en un ensayo clínico y no reportaron eventos adversos por agentes inmunes.

Experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad

Trastornos vasculares: Trombosis

Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinas (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales)⁴.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones¹.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones.

De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, TachoSil® puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Antes de la aplicación de TachoSil® deben eliminarse dichas sustancias en la mayor medida posible.

Vía de administración: Intralesional

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de TachoSil® está limitado a los cirujanos con experiencia. El número de matrices de TachoSil® que se utilice siempre debe estar determinado en función de las necesidades clínicas del paciente, varía y debe ser apropiado para el tamaño de la herida.

Dosificación

La aplicación de TachoSil® debe ser específico para cada paciente y debidamente determinada por el cirujano tratante. En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 10 matrices³. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo, en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de matrices de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3,0 cm x 2,5 cm) o la matriz pre-enrollada (4,8 cm x 4,8 cm).

Poblaciones Especiales de Pacientes

Pacientes pediátricos

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos (> 1 mes de edad), se reportaron de una a dos matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm) y hasta un máximo de 4 matrices.

Método de administración:

Solamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

Es altamente recomendado que cada vez que se le administre TachoSil® a un paciente, se tome registro del nombre del producto y su número de lote, con el fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto version CCDS 3.0 y la información para prescribir version CCDS 3.0 allegados mediante radicado No. 20191117001.

Finalmente, de acuerdo con información allegada relacionada con la versión 8 del PGR TachoSil® se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.7. BERIGLOBINA-P

Expediente : 49642
Radicado : 20211065526
Fecha : 08/04/2021
Interesado : CSL Behring

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada ml contiene 160 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza mínima del 95%)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A.

Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente.

Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h)

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia en pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

Agentes Transmisibles

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

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones Adversas (RA) con BERIGLOBINA P:

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente [‡]	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente [‡]	Frecuente [‡]
	Sincope, mareo	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos cardiacos	Trastorno cardiovascular [†]	No conocida	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)	No conocida	(---)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente [‡]	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda [§]	Frecuente [‡]	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección [§]	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección [§]	Muy frecuente	No conocida
	Urticaria en la zona de inyección [†]	(---)	No conocida
	Pirexia	Frecuente [‡]	Frecuente [‡]
	Escalofríos, malestar general	Frecuente [‡]	No conocida

[‡] Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

[†] Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

^{||} Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

[§]En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

[†]Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.
 Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

Interacciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

Profilaxis de la hepatitis A

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgIM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):

Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación)

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

Terapia de mucosis radiogénica

El producto se administra por vía intramuscular.

Inicialmente 10 ml (1600 mg), después 2 días 5 ml (800 mg) y después 2 días más otra vez 5 ml (800mg).

El tratamiento se puede repetir tantas veces como sea necesario.

Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Declaración sucinta Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Instructivo de uso Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526

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.

3.6.8. GENOTROPIN 12 MG (36 UI) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972058
Radicado : 20211077373
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Somatropina 12 mg (36 UI). Somatropina recombinante para reconstituir a 1 mL equivalente a 36 UI

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la Deficiencia de la hormona de crecimiento.

Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (Síndrome de Turner).

Desórdenes de crecimiento en niños en la pre pubertad con insuficiencia renal crónica,

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento,

Indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el re atrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.

La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

Contraindicaciones:

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo.

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF - I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento.

Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi. En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

- Fertilidad, embarazo y lactancia.

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado evidencia de efectos dañinos al feto. Sin embargo, no existen estudios en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la somatropina se puede utilizar durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Durante el embarazo normal, los niveles de hormona de crecimiento hipofisaria caen de forma marcada después de la semana 20 de gestación, y se reemplaza casi en su totalidad por la hormona de crecimiento placentaria en la semana 30. Por lo tanto, no es probable que se necesite continuar con la terapia de reemplazo con somatropina en mujeres con deficiencia de hormona de crecimiento durante el tercer trimestre del embarazo.

No se sabe si la somatropina se excreta en la leche materna, pero es extremadamente improbable la absorción de proteína intacta del tracto gastrointestinal del infante.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia†			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección‡					Edema periférico* Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección‡
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección‡				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

* En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡ Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección\$ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader- Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m² superficie corporal	IU/m² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IG F - I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con G HD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo.

Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv9.0_12Ago2019 allegado mediante radicado No. 20211077373
- Información para prescribir versión CDSv9.0_12Ago2019 allegado mediante radicado No. 20211077373

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.

Para la IPP e Inserto, el siguiente texto “Administrar con precaución en pacientes diabéticos” debe reubicarlo de contraindicaciones a precauciones y advertencias.

3.6.9. XEOMIN® LD₅₀ 100 UNIDADES

Expediente : 20087694
Radicado : 20201071267 / 20201091515 / 20211047251 / 20211076630
Fecha : 21/04/2021
Interesado : Merz Pharmaceuticals GMBH

Composición : Cada vial contiene: toxina botulínica tipo A (150KD)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de Acetilcolina presináptica.

Indicaciones dermatológicas: Xeomin® está indicado para el tratamiento de líneas faciales

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperfuncionales, hiperhidrosis focal axial y palmar.

Indicaciones neurológicas: Xeomin® está indicado en:

- Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología; parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, Urología: hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.. Traumatología/ ortopedia: Padecimientos espásticos,, dolor en espalda y cuello y espina dorsal asociados a contracturas Posterior a ataque de espasticidad de las extremidades superiores en los adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos generalizados por la actividad muscular (miastenia gravis, Lambert -Eaton - síndrome de Down).

Presencia de infección o inflamación en los lugares de inyección.

Aún no se han llevado a cabo estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos. la selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonia cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. la seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

General

Antes de administrar Xeomin®, el médico debe familiarizarse con las características anatómicas del paciente y de cualquier alteración de la anatomía del paciente, causada por intervenciones quirúrgicas anteriores.

Tener cuidado para asegurar que Xeomin® no sea inyectado en algún vaso sanguíneo.

XEOMIN debe ser usado con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
- en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- en pacientes con otras enfermedades que provocan una disfunción neuromuscular periférica
- en músculos específicos que muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

- Indicaciones dermatológicas

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los puntos propuestos para la inyección son marcados con un lápiz, el producto no debe ser inyectado a través de la marca del lápiz ya que podría ocurrir un efecto de tatuado permanente.

Líneas glabellares

Para reducir el riesgo de blefaroptosis, deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior y en la porción craneal del músculo orbicular de los ojos. Las inyecciones en el músculo corrugador deben hacerse en la parte central del músculo, y en la porción central del vientre muscular al menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas laterales periorbitales

Deben evitarse las inyecciones demasiado cerca del músculo cigomático mayor para evitar la ptosis labial.

Líneas horizontales en la frente

Debe evitarse la parálisis de las fibras musculares inferiores al inyectar XEOMIN cerca del borde orbital para reducir el riesgo de ptosis de ceja.

- Indicaciones neurológicas:

Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad del miembro superior y el efecto posterior a ataques de espasticidad, xeomin® debe inyectarse con precaución, cuando se inyecta en los sitios cercanos a las estructuras sensibles, como la arteria carótida, ápices pulmonares y el esófago.

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica)

Se debe informar a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado de leve a grave con riesgo de aspiración y disnea. Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de sonda de alimentación gástrica).

En general, la limitación de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede disminuir la aparición de disfagia.

Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoides corren un mayor riesgo.

Blefaroespasmo

Deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior para reducir la aparición de ptosis. La diplopía puede desarrollarse a consecuencia de la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el músculo oblicuo inferior. Esta reacción adversa puede reducirse si se evitan las inyecciones en la parte interna del párpado inferior.

Debido a sus efectos anticolinérgicos, XEOMIN debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho.

Una disminución del parpadeo tras la inyección de productos de la toxina botulínica en el músculo orbicular puede provocar la exposición de la córnea, defectos epiteliales

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial).

Se produce fácilmente equimosis en los tejidos blandos del párpado. La aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección puede reducir este riesgo.

Efecto local y distante de la difusión de la toxina

Algunos efectos adversos pueden ocurrir con inyecciones inadecuadas de Toxina botulínica tipo A, ya que pueden paralizar temporalmente algún grupo de músculos cercanos.

Se han notificado reportes de efectos adversos que pueden estar relacionados con la difusión de la toxina botulínica en puntos distantes del punto de inyección (ver la sección de efectos adversos).

Al tratar las indicaciones neurológicas algunas de estas reacciones adversas pueden poner en peligro la vida y ha habido reportes de muerte.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

Se recomienda a los pacientes y cuidadores buscar asistencia médica inmediata en caso de que se presenten alteraciones al deglutir, del habla o de la respiración.

Se ha informado de la existencia de disfagia tras la inyección en sitios distintos de la musculatura cervical.

Desórdenes neuromusculares pre-existentes

Los pacientes con alteraciones neuromusculares pueden correr un mayor riesgo de debilidad muscular excesiva, en particular cuando se les trata por vía intramuscular. El uso de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al riesgo.

Generalmente los pacientes con un historial de disfagia o aspiración deben tratarse con precaución cuando han sido tratados por blefarospasmo, espasmo hemifacial, espasticidad. Se debe tener extrema precaución al tratar a los pacientes por distonía cervical. No se recomienda el tratamiento con XEOMIN en pacientes con un historial de disfagia o aspiración.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con productos de toxina botulínica. Si se producen reacciones graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) y/o reacciones inmediatas de hipersensibilidad, se debe instituir una terapia médica apropiada.

Formación de anticuerpos

Como en todas las terapias con proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad. La administración demasiado frecuente puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, el cual puede resultar en una falla del tratamiento aun cuando el producto sea usado para tratar otras indicaciones.

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el tratamiento de la espasticidad en niños, XEOMIN sólo debe utilizarse en niños/adolescentes de 12 años de edad o más. Muy rara vez se han notificado reportes espontáneos de una posible difusión distante de la toxina en el caso de preparaciones de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos con comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue excesiva a la recomendada para estos productos.

Ha habido raros informes espontáneos de muertes algunas veces asociadas con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con productos de toxina botulínica, incluyendo después del uso fuera de indicación (por ejemplo, en la zona del cuello). Se debe tener extrema precaución al tratar a pacientes pediátricos que tengan una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

El tratamiento en pacientes con un estado de salud deficiente debe administrarse únicamente si se considera que el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos.

Reacciones adversas:

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Estas pueden estar relacionadas al principio activo, al procedimiento de la inyección, o ambas.

Efectos adversos independientes de la indicación

Efectos adversos relacionados a la aplicación

Como es de esperarse, cualquier procedimiento de inyección puede estar asociado a dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación / edema, eritema, prurito, infección localizada, hemorragia y/o hematoma pueden estar asociados a la inyección de XEOMIN.

El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja, puede dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Efectos adversos de la clase de sustancia activa (toxina botulínica tipo A)

La debilidad muscular localizada es uno de los efectos farmacológicos esperados de la Toxina botulínica

Difusión de la Toxina

Raramente se ha informado que las reacciones adversas relacionadas con la diseminación de toxinas alejadas del sitio de administración produzcan síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica (debilidad muscular excesiva, disfagia y neumonitis por aspiración con desenlace fatal en algunos casos). Las reacciones adversas como estas no se pueden descartar por completo con el uso de XEOMIN al tratar las indicaciones estéticas.

Reacciones de hipersensibilidad

Algunas reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas se han producido incluyendo anafilaxia, enfermedades séricas, urticaria, edema del tejido blando y disnea, han sido reportadas raramente. Algunas de esas reacciones han sido reportadas con el uso del complejo de Toxina botulínica tipo A convencional, sola o en combinación con otros productos conocidos que causan reacciones similares.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Experiencia post-comercialización con XEOMIN

Se han reportado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (lejanos al punto de inyección), eritema, prurito, salpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar (disnea).

Reacciones adversas dependientes de la indicación.

Sobre la base de la experiencia clínica, a continuación, se ofrece información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para cada una de las indicaciones. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera:

muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabellares

Tabla 8: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas glabellares.

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Poco común:	Hematoma en el lugar de la inyección, síntomas parecidos a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación
		de pesadez en el párpado o la ceja)
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
	Poco común:	asimetría facial (asimetría de la ceja), espasmos musculares (encima de las cejas)
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza
Trastornos del ojo:	Poco común:	edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Poco común:	prurito, ptosis de ceja
Infecciones e infestaciones:	Poco común:	nasofaringitis
Trastornos vasculares:	Poco común::	hematoma

Líneas laterales periorbitales

Tabla 9: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas laterales periorbitales

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Hematoma en el lugar de la inyección
Trastornos del ojo:	Común:	Edema palpebral, ojo seco

Líneas faciales superiores

Tabla 10: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, molestia (sensación de pesadez en la zona frontal)
Trastornos del ojo:	Común:	Ptosis palpebral, ojo seco
Trastornos del sistema nervioso:	Muy común:	Dolor de cabeza
	Común:	Hipoestesia
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	Ptosis de ceja
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	asimetría facial, Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
Trastornos gastrointestinales:	Común:	náuseas

Distonía cervical (torticollis espasmódica)

El tratamiento de la torticollis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de severidad, con el potencial de aspiración, que puede requerir una intervención médica. La disfagia puede persistir durante dos a tres semanas después de la inyección, pero un caso ha sido reportado en el que duró meses. La disfagia parece depender de las dosis.

Tabla 11: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con distonía cervical (torticollis espasmódica)

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales:	Muy común:	Disfagia
	Común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección, astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza, presíncope, mareos
	Poco común:	Trastornos del habla
Infecciones e infestaciones:	Común:	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco común:	Disfonía, disnea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	hiperhidrosis
	Poco común:	Salpullido

Blefarospasmo

Tabla 12: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con blefarospasmo

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, parálisis facial
Trastornos del ojo:	Muy común:	Ptosis palpebral
	Común:	Ojos secos, visión borrosa, deficiencia visual
	Poco común:	Diplopia, aumento de lagrimeo
Trastornos gastrointestinales:	Común:	Sequedad de boca
	Poco común:	Disfagia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco común:	Fatiga
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Poco común:	Salpullido

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Tabla 13: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con espasticidad del miembro superior (adultos)

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales:	Poco común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Poco común:	Astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, hipoestesia

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

El empleo concomitante de Xeomin® con antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina), deberán usarse con precaución, ya que estos agentes podrían potenciar el efecto de la toxina.

Además, cuando se utiliza para el tratamiento de la sialorrea crónica, la irradiación a la cabeza y el cuello y/o la administración concominante de anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, glicopironio, escopolamina) podría aumentar el efecto de la toxina.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Indicaciones dermatológicas

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente de 0.04 a 0.1 ml, dependiendo de la dilución.

Las posibles diluciones de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas:

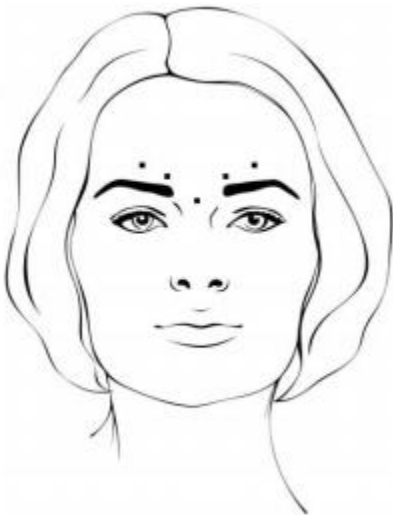
Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente agregado (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)	
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 3 meses.

Líneas glabellares

Se recomienda un volumen de inyección: 0,1 ml (4 unidades) para los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.

Dosis total: entre 20-30 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.



La mejoría de las líneas glabellares ocurre aproximadamente dentro de los 2 o 3 días siguientes a la aplicación.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas laterales periorbitales (líneas del canto lateral)

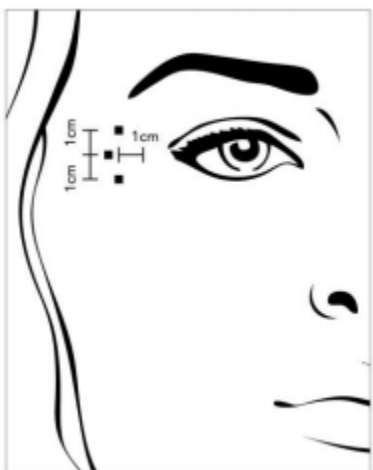
Esquema de 3 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0.1 ml (4 unidades) bilateralmente en cada uno de 3 sitios de inyección:



Una inyección aproximadamente 1 cm lateral del (9:00/3:00) de la posición del reloj del músculo orbicular del ojo)

Dos inyecciones aproximadamente 1 cm por arriba y debajo del área de la primera inyección (10:00/02:00 de la posición del reloj a 08:00/04:00 de la posición del reloj, respectivamente).



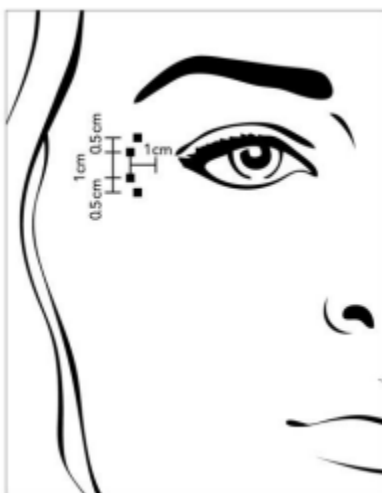
Esquema de 4 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0,075 ml (3 unidades) bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección:

Marcar a 1 cm desde el borde orbital óseo.

Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm arriba y debajo de este punto (02:30/09:30 de la posición del reloj a 03:30/08:30 de la posición del reloj respectivamente del músculo orbicular del ojo).

Dos inyecciones aproximadamente a 1 cm arriba y debajo del primer punto marcado.



Dosis de 12 unidades por cada lado (dosis total: 24 unidades) pueden ser administradas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

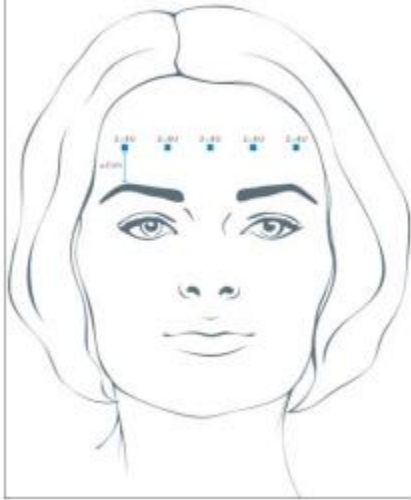
La mejoría de las líneas laterales periorbitales ocurre dentro de los 6 primeros días. Efecto máximo: se percibe normalmente en el día 14. Usualmente el efecto dura hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas horizontales en la frente

Dosis total: de 10 a 20 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.

Dosis por sitios de inyección:

- 10 a 20 unidades en el músculo frontalis en cinco sitios de inyección alineados horizontalmente por lo menos 2 cm arriba del borde orbitario
- 2 unidades, 3 unidades, o 4 unidades por sitio de inyección, respectivamente.



Mejoría de las líneas horizontales en la frente: usualmente dentro de los 7 primeros días.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Indicaciones neurológicas

General

Para el tratamiento de indicaciones neurológicas, la dosis óptima, frecuencia y número de sitios de inyección en el músculo(s) tratado(s) deben ser individualizados para cada paciente y determinados por el profesional de la salud. Se debe hacer una valoración de la dosis.

Posibles diluciones para el tratamiento de indicaciones neurológicas se indican en la siguiente tabla: Tabla 2: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones neurológicas

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)		
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades	Frasco con 200 unidades
40 unidades	0.125 ml	0.25 ml	0.5 ml
20 unidades	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 unidades	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 unidades	2 ml	4 ml	No aplica
2 unidades	2.5 ml	5 ml	No aplica
1.25 unidades	4 ml	No aplica	No aplica

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 a 0,5 ml por punto de inyección. Normalmente, la dosis estándar administrada es de hasta 200 unidades por sesión de tratamiento y la dosis total no debe exceder las 300 unidades.

No deberán administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.

Xeomin® es usualmente inyectado en los músculos esternocleidomastoideos, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el músculo del trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede ser afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los siete días posteriores a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

1. Petición activa del paciente

2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección

3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

4. La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un



estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Blefarospasmo

El volumen de inyección y la dosis inicial recomendada es de: 1,25 a 2,5 unidades (0,05 - 0,1 ml) por punto de inyección.

La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Para pacientes nuevos, la dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Normalmente, la dosis total no deberá ser superior a 100 unidades por sesión de tratamiento y 50 unidades por ojo.

Xeomin® se inyecta en las partes medial y lateral del músculo orbicular del ojo, en el párpado superior y en la región lateral del músculo orbicular del ojo del párpado inferior. También pueden inyectarse en otros lugares de la región de la frente, del músculo orbicular y de la región superior de la cara, si los espasmos musculares en estas zonas interfieren con la visión.

En los casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como en el caso del blefarospasmo unilateral.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa dentro de los cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura de 3 a 5 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta en cada paciente.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

4. Petición activa del paciente
5. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
6. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Volumen de inyección por punto de inyección: aproximadamente de 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1.5 ml en determinados casos).

La dosis exacta, frecuencia y el número de puntos de inyección se deben ajustar en forma individual según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad y de la presencia de debilidad muscular local.

Tabla 3: Dosis de tratamiento por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
<u>Puño cerrado:</u>		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
<u>Muñeca flexionada:</u>		
<i>Flexor radial del carpio</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpio</i>	20-100	1-2
<u>Codo flexionado:</u>		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
<u>Antebrazo en pronación:</u>		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador Redondo</i>	25-75	1-2
<u>Pulgar pegado a la palma:</u>		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar / Oponente del pulgar</i>	5-30	1
<u>Hombro rotado internamente/extendido/aducido:</u>		
<i>Deltoides, porción clavicular</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

No se deben administrar más de 250 unidades a los músculos del hombro.

La dosis total recomendada para el miembro superior no debe exceder las 500 unidades por sesión de tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los cuatro días posterior a la inyección. El efecto máximo de mejoría del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general el efecto del tratamiento dura hasta 28 semanas.

No se deben repetir las inyecciones en intervalos menores a 12 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben ser determinados con base en la necesidad clínica actual de cada paciente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad en niños menores de 2 años y en indicaciones distintas de la espasticidad en la población pediátrica.

Tabla 7: Datos clínicos disponibles actualmente por indicación

Líneas faciales superiores (líneas glabellares, líneas laterales periorbitales, líneas horizontales de la frente)	≥18 años
Espasticidad del miembro inferior y superior	≥2 años
Distonía cervical/Blefarospasmo y espasmo hemifacial	≥18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016875 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211047251
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211047251

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene: toxina botulínica tipo A (150KD)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías por su acción como agente inhibidor de la liberación de Acetilcolina presináptica.

Indicaciones dermatológicas: Xeomin® está indicado para el tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, hiperhidrosis focal axial y palmar.

Indicaciones neurológicas: Xeomin® está indicado en:

- **Oftalmología:** Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- **Neurología;** parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica, Urología: hiperactividad del músculo destrusor de la vejiga.
- **Otorrinolaringología:** temblor palatal esencial, disfonía espasmódica..
Traumatología/ ortopedia: Padecimientos espásticos,, dolor en espalda y

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuello y espina dorsal asociados a contracturas Posterior a ataque de espasticidad de las extremidades superiores en los adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de los excipientes.

Trastornos generalizados por la actividad muscular (miastenia gravis, Lambert - Eaton - síndrome de Down).

Presencia de infección o inflamación en los lugares de inyección.

Aún no se han llevado a cabo estudios adecuados con dosificación para pacientes geriátricos. la selección de la dosis debe ser la misma; sin embargo, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

La seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial o distonia cervical idiopática en niños (menores de 12 años) aún no han sido demostradas. la seguridad y eficacia de xeomin® en el tratamiento de hiperhidrosis primaria de la axila no ha sido investigada en niños y adolescentes menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

General

Antes de administrar Xeomin®, el médico debe familiarizarse con las características anatómicas del paciente y de cualquier alteración de la anatomía del paciente, causada por intervenciones quirúrgicas anteriores.

Tener cuidado para asegurar que Xeomin® no sea inyectado en algún vaso sanguíneo.

XEOMIN debe ser usado con precaución:

- si existen trastornos hemorrágicos de cualquier tipo
- en pacientes que reciben terapia anticoagulante u otras sustancias en dosis anticoagulantes
- en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- en pacientes con otras enfermedades que provocan una disfunción neuromuscular periférica
- en músculos específicos que muestran una debilidad o atrofia pronunciada.

- Indicaciones dermatológicas

Si los puntos propuestos para la inyección son marcados con un lápiz, el producto no debe ser inyectado a través de la marca del lápiz ya que podría ocurrir un efecto de tatuado permanente.

Líneas glabellares

Para reducir el riesgo de blefaroptosis, deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior y en la porción craneal del músculo orbicular de los ojos. Las inyecciones en el músculo corrugador deben hacerse en

Acta No. 14 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la parte central del músculo, y en la porción central del vientre muscular al menos 1 cm por encima del borde óseo de la cuenca del ojo.

Líneas laterales periorbitales

Deben evitarse las inyecciones demasiado cerca del músculo cigomático mayor para evitar la ptosis labial.

Líneas horizontales en la frente

Debe evitarse la parálisis de las fibras musculares inferiores al inyectar XEOMIN cerca del borde orbital para reducir el riesgo de ptosis de ceja.

- Indicaciones neurológicas:

Para el tratamiento de la distonía cervical y de la espasticidad del miembro superior y el efecto posterior a ataques de espasticidad, xeomin® debe inyectarse con precaución, cuando se inyecta en los sitios cercanos a las estructuras sensibles, como la arteria carótida, ápices pulmonares y el esófago.

Distonía cervical (Tortícolis espasmódica)

Se debe informar a los pacientes de que las inyecciones de XEOMIN para el tratamiento de la tortícolis espasmódica pueden causar disfagia en grado de leve a grave con riesgo de aspiración y disnea. Puede ser necesaria una intervención médica (por ejemplo, en forma de sonda de alimentación gástrica).

En general, la limitación de la dosis inyectada en el músculo esternocleidomastoideo a menos de 100 unidades puede disminuir la aparición de disfagia.

Los pacientes con menor masa muscular en el cuello, o los pacientes que requieren inyecciones bilaterales en los músculos esternocleidomastoides corren un mayor riesgo.

Blefaroespasmo

Deben evitarse las inyecciones cerca del músculo elevador del párpado superior para reducir la aparición de ptosis. La diplopía puede desarrollarse a consecuencia de la difusión de la neurotoxina botulínica tipo A en el músculo oblicuo inferior. Esta reacción adversa puede reducirse si se evitan las inyecciones en la parte interna del párpado inferior.

Debido a sus efectos anticolinérgicos, XEOMIN debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho.

Una disminución del parpadeo tras la inyección de productos de la toxina botulínica en el músculo orbicular puede provocar la exposición de la córnea, defectos epiteliales persistentes y ulceración de la córnea, especialmente en pacientes con trastornos de los nervios craneales (nervio facial).

Se produce fácilmente equimosis en los tejidos blandos del párpado. La aplicación inmediata de una compresión suave en el punto de inyección puede reducir este riesgo.

Efecto local y distante de la difusión de la toxina

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos efectos adversos pueden ocurrir con inyecciones inadecuadas de Toxina botulínica tipo A, ya que pueden paralizar temporalmente algún grupo de músculos cercanos.

Se han notificado reportes de efectos adversos que pueden estar relacionados con la difusión de la toxina botulínica en puntos distantes del punto de inyección (ver la sección de efectos adversos).

Al tratar las indicaciones neurológicas algunas de estas reacciones adversas pueden poner en peligro la vida y ha habido reportes de muerte.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden experimentar debilidad muscular exagerada.

Se recomienda a los pacientes y cuidadores buscar asistencia médica inmediata en caso de que se presenten alteraciones al deglutir, del habla o de la respiración.

Se ha informado de la existencia de disfagia tras la inyección en sitios distintos de la musculatura cervical.

Desórdenes neuromusculares pre-existentes

Los pacientes con alteraciones neuromusculares pueden correr un mayor riesgo de debilidad muscular excesiva, en particular cuando se les trata por vía intramuscular. El uso de la toxina botulínica debe realizarse bajo la supervisión de un especialista y sólo debe utilizarse si el beneficio del tratamiento supera al riesgo.

Generalmente los pacientes con un historial de disfagia o aspiración deben tratarse con precaución cuando han sido tratados por blefarospasmo, espasmo hemifacial, espasticidad. Se debe tener extrema precaución al tratar a los pacientes por distonía cervical.

No se recomienda el tratamiento con XEOMIN en pacientes con un historial de disfagia o aspiración.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con productos de toxina botulínica. Si se producen reacciones graves (por ejemplo, reacciones anafilácticas) y/o reacciones inmediatas de hipersensibilidad, se debe instituir una terapia médica apropiada.

Formación de anticuerpos

Como en todas las terapias con proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad. La administración demasiado frecuente puede incrementar el riesgo de formación de anticuerpos, el cual puede resultar en una falla del tratamiento aun cuando el producto sea usado para tratar otras indicaciones.

Población pediátrica

Para el tratamiento de la espasticidad en niños, XEOMIN sólo debe utilizarse en niños/adolescentes de 12 años de edad o más. Muy rara vez se han notificado reportes espontáneos de una posible difusión distante de la toxina en el caso de preparaciones de toxina botulínica tipo A en pacientes pediátricos con

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comorbilidades, predominantemente con parálisis cerebral. En general, la dosis utilizada en estos casos fue excesiva a la recomendada para estos productos.

Ha habido raros informes espontáneos de muertes algunas veces asociadas con neumonía por aspiración en niños con parálisis cerebral grave después del tratamiento con productos de toxina botulínica, incluyendo después del uso fuera de indicación (por ejemplo, en la zona del cuello). Se debe tener extrema precaución al tratar a pacientes pediátricos que tengan una debilidad neurológica significativa, disfagia o que tengan antecedentes recientes de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

El tratamiento en pacientes con un estado de salud deficiente debe administrarse únicamente si se considera que el beneficio potencial para el paciente supera los riesgos.

Reacciones adversas:

Por lo general, las reacciones adversas se observan en la primera semana después del tratamiento y son de naturaleza transitoria. Estas pueden estar relacionadas al principio activo, al procedimiento de la inyección, o ambas.

Efectos adversos independientes de la indicación

Efectos adversos relacionados a la aplicación

Como es de esperarse, cualquier procedimiento de inyección puede estar asociado a dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, inflamación / edema, eritema, prurito, infección localizada, hemorragia y/o hematoma pueden estar asociados a la inyección de XEOMIN.

El dolor y/o la ansiedad relacionada con la aguja, puede dar lugar a respuestas vasovagales, incluyendo hipotensión sintomática transitoria, náuseas, tinnitus y síncope.

Efectos adversos de la clase de sustancia activa (toxina botulínica tipo A)

La debilidad muscular localizada es uno de los efectos farmacológicos esperados de la Toxina botulínica

Difusión de la Toxina

Raramente se ha informado que las reacciones adversas relacionadas con la diseminación de toxinas alejadas del sitio de administración produzcan síntomas consistentes con los efectos de la toxina botulínica (debilidad muscular excesiva, disfagia y neumonitis por aspiración con desenlace fatal en algunos casos). Las reacciones adversas como estas no se pueden descartar por completo con el uso de XEOMIN al tratar las indicaciones estéticas.

Reacciones de hipersensibilidad

Algunas reacciones de hipersensibilidad serias y/o inmediatas se han producido incluyendo anafilaxia, enfermedades séricas, urticaria, edema del tejido blando y disnea, han sido reportadas raramente. Algunas de esas reacciones han sido reportadas con el uso del complejo de Toxina botulínica tipo A convencional, sola o en combinación con otros productos conocidos que causan reacciones similares.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Experiencia post-comercialización con XEOMIN

Se han reportado casos de síntomas similares a los de la gripe y reacciones de hipersensibilidad como hinchazón, edema (lejanos al punto de inyección), eritema, prurito, salpullido (local y generalizado) y dificultad para respirar (disnea).

Reacciones adversas dependientes de la indicación.

Sobre la base de la experiencia clínica, a continuación, se ofrece información sobre la frecuencia de las reacciones adversas para cada una de las indicaciones. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera:

muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Líneas glabellares

Tabla 8: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas glabellares.

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Poco común:	Hematoma en el lugar de la inyección, síntomas parecidos a la influenza, sensibilidad (local), fatiga, dolor en el lugar de la inyección, molestia (sensación
		de pesadez en el párpado o la ceja)
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
	Poco común:	asimetría facial (asimetría de la ceja), espasmos musculares (encima de las cejas)
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza
Trastornos del ojo:	Poco común:	edema palpebral, visión borrosa, ptosis palpebral
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Poco común:	prurito, ptosis de ceja
Infecciones e infestaciones:	Poco común:	nasofaringitis
Trastornos vasculares:	Poco común::	hematoma

Líneas laterales periorbitales

Tabla 9: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas laterales periorbitales

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Hematoma en el lugar de la inyección
Trastornos del ojo:	Común:	Edema palpebral, ojo seco

Líneas faciales superiores

Tabla 10: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con líneas faciales superiores

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Hematoma en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, molestia (sensación de pesadez en la zona frontal)
Trastornos del ojo:	Común:	Ptosis palpebral, ojo seco
Trastornos del sistema nervioso:	Muy común:	Dolor de cabeza
	Común:	Hipoestesia
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	Ptosis de ceja
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	asimetría facial, Efecto Mefisto (elevación lateral de las cejas)
Trastornos gastrointestinales:	Común:	náuseas

Distonía cervical (torticollis espasmódica)

El tratamiento de la torticollis espasmódica puede causar disfagia con diferentes grados de severidad, con el potencial de aspiración, que puede requerir una intervención médica. La disfagia puede persistir durante dos a tres semanas después de la inyección, pero un caso ha sido reportado en el que duró meses. La disfagia parece depender de las dosis.

Tabla 11: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con distonía cervical (torticollis espasmódica)

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales:	Muy común:	Disfagia
	Común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección, astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Común:	Dolor de cuello, debilidad muscular, mialgia, rigidez musculoesquelética, espasmos musculares
Trastornos del sistema nervioso:	Común:	Dolor de cabeza, presíncope, mareos
	Poco común:	Trastornos del habla
Infecciones e infestaciones:	Común:	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos:	Poco común:	Disfonía, disnea
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Común:	hiperhidrosis
	Poco común:	Salpullido

Blefarospasmo

Tabla 12: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con blefarospasmo

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, parálisis facial
Trastornos del ojo:	Muy común:	Ptosis palpebral
	Común:	Ojos secos, visión borrosa, deficiencia visual
	Poco común:	Diplopia, aumento de lagrimeo
Trastornos gastrointestinales:	Común:	Sequedad de boca
	Poco común:	Disfagia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Común:	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco común:	Fatiga
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular
Trastornos en piel y tejido subcutáneo:	Poco común:	Salpullido

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Tabla 13: Reacciones adversas con base en la experiencia clínica con espasticidad del miembro superior (adultos)

Sistema corporal	Reacción adversa	
Trastornos gastrointestinales:	Poco común:	Sequedad de boca, náuseas
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:	Poco común:	Astenia
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético:	Poco común:	Debilidad muscular, dolor en la extremidad, mialgia
Trastornos del sistema nervioso:	Poco común:	Dolor de cabeza, hipoestesia

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

El empleo concomitante de Xeomin® con antibióticos aminoglucósidos u otros medicamentos que interfieren con la transmisión neuromuscular (por ejemplo, los relajantes musculares de tipo tubocurarina), deberán usarse con precaución, ya que estos agentes podrían potenciar el efecto de la toxina.

Además, cuando se utiliza para el tratamiento de la sialorrea crónica, la irradiación a la cabeza y el cuello y/o la administración concominante de anticolinérgicos (por ejemplo, atropina, glicopironio, escopolamina) podría aumentar el efecto de la toxina.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Indicaciones dermatológicas

Volumen de inyección por sitio de inyección: aproximadamente de 0.04 a 0.1 ml, dependiendo de la dilución.

Las posibles diluciones de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones estéticas:

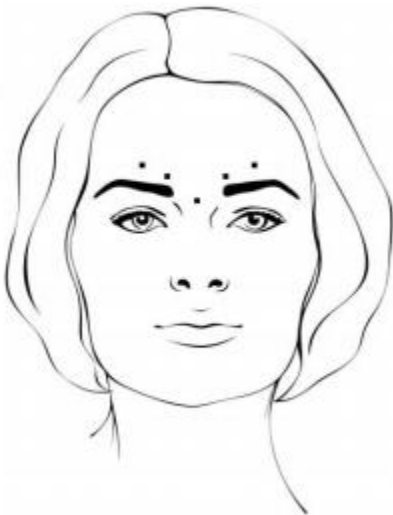
Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente agregado (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)	
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml

Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 3 meses.

Líneas glabellares

Se recomienda un volumen de inyección: 0,1 ml (4 unidades) para los 5 sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus.

Dosis total: entre 20-30 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales del paciente.



La mejoría de las líneas glabellares ocurre aproximadamente dentro de los 2 o 3 días siguientes a la aplicación.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la inyección; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas laterales periorbitales (líneas del canto lateral)

Esquema de 3 puntos de inyección

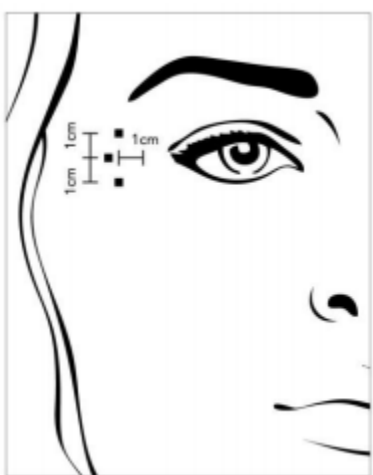
Se recomienda un volumen de inyección de 0.1 ml (4 unidades) bilateralmente en cada uno de 3 sitios de inyección:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una inyección aproximadamente 1 cm lateral del (9:00/3:00) de la posición del reloj del músculo orbicular del ojo)

Dos inyecciones aproximadamente 1 cm por arriba y debajo del área de la primera inyección (10:00/02:00 de la posición del reloj a 08:00/04:00 de la posición del reloj, respectivamente).



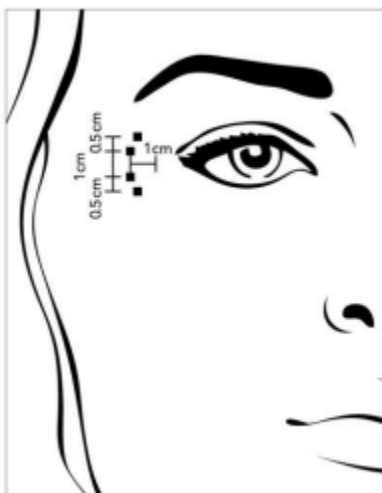
Esquema de 4 puntos de inyección

Se recomienda un volumen de inyección de 0,075 ml (3 unidades) bilateralmente en cada uno de los 4 sitios de inyección:

Marcar a 1 cm desde el borde orbital óseo.

Las primeras dos inyecciones aproximadamente 0,5 cm arriba y debajo de este punto (02:30/09:30 de la posición del reloj a 03:30/08:30 de la posición del reloj respectivamente del músculo orbicular del ojo).

Dos inyecciones aproximadamente a 1 cm arriba y debajo del primer punto marcado.



Dosis de 12 unidades por cada lado (dosis total: 24 unidades) pueden ser administradas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

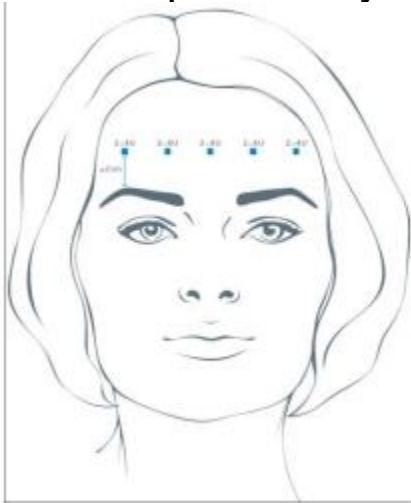
La mejoría de las líneas laterales periorbitales ocurre dentro de los 6 primeros días. Efecto máximo: se percibe normalmente en el día 14. Usualmente el efecto dura hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Líneas horizontales en la frente

Dosis total: de 10 a 20 unidades pueden ser administradas de acuerdo a las necesidades individuales de los pacientes.

Dosis por sitios de inyección:

- 10 a 20 unidades en el músculo frontalis en cinco sitios de inyección alineados horizontalmente por lo menos 2 cm arriba del borde orbitario
- 2 unidades, 3 unidades, o 4 unidades por sitio de inyección, respectivamente.



Mejoría de las líneas horizontales en la frente: usualmente dentro de los 7 primeros días.

Duración del efecto: hasta 4 meses después de la aplicación; sin embargo, puede durar más o menos en pacientes concretos.

Indicaciones neurológicas

General

Para el tratamiento de indicaciones neurológicas, la dosis óptima, frecuencia y número de sitios de inyección en el músculo(s) tratado(s) deben ser individualizados para cada paciente y determinados por el profesional de la salud. Se debe hacer una valoración de la dosis.

Posibles diluciones para el tratamiento de indicaciones neurológicas se indican en la siguiente tabla: Tabla 2: Volúmenes de disolvente para la reconstitución de XEOMIN para el tratamiento de indicaciones neurológicas

Dosis resultante (en unidades por 0.1 ml)	Disolvente añadido (cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9 %) solución para inyección)		
	Frasco con 50 unidades	Frasco con 100 unidades	Frasco con 200 unidades
40 unidades	0.125 ml	0.25 ml	0.5 ml
20 unidades	0.25 ml	0.5 ml	1 ml
10 unidades	0.5 ml	1 ml	2 ml
8 unidades	0.625 ml	1.25 ml	2.5 ml
5 unidades	1 ml	2 ml	4 ml
4 unidades	1.25 ml	2.5 ml	5 ml
2.5 unidades	2 ml	4 ml	No aplica
2 unidades	2.5 ml	5 ml	No aplica
1.25 unidades	4 ml	No aplica	No aplica

Distonía cervical (tortícolis espasmódica)

Se recomienda un volumen de inyección de aproximadamente 0,1 a 0,5 ml por punto de inyección. Normalmente, la dosis estándar administrada es de hasta 200 unidades por sesión de tratamiento y la dosis total no debe exceder las 300 unidades.

No deberán administrarse más de 50 unidades en ningún punto de inyección.

Xeomin® es usualmente inyectado en los músculos esternocleidomastoideos, elevador de la escápula, escaleno, esplenio de la cabeza y/o el músculo del trapecio. Esta lista no es exhaustiva, ya que cualquiera de los músculos responsables del control de la posición de la cabeza puede ser afectado y, por lo tanto, requerir tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los siete días posteriores a la inyección. El efecto de cada tratamiento dura generalmente de 3 a 4 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

1. Petición activa del paciente
2. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
3. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior
4. La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Blefarospasmo

El volumen de inyección y la dosis inicial recomendada es de: 1,25 a 2,5 unidades (0,05 -0,1 ml) por punto de inyección.

La dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Para pacientes nuevos, la dosis inicial no deberá ser superior a 25 unidades por ojo.

Normalmente, la dosis total no deberá ser superior a 100 unidades por sesión de tratamiento y 50 unidades por ojo.

Xeomin® se inyecta en las partes medial y lateral del músculo orbicular del ojo, en el párpado superior y en la región lateral del músculo orbicular del ojo del párpado inferior. También pueden inyectarse en otros lugares de la región de la frente, del músculo orbicular y de la región superior de la cara, si los espasmos musculares en estas zonas interfieren con la visión.

En los casos de blefarospasmo unilateral las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como en el caso del blefarospasmo unilateral.

La mediana de tiempo hasta el comienzo de la acción se observa dentro de los cuatro días después de la inyección. El efecto de cada tratamiento generalmente dura de 3 a 5 meses; sin embargo, la duración puede ser significativamente más larga o más corta en cada paciente.

Los intervalos del tratamiento estarán determinados sobre la base de la necesidad actual de cada paciente.

Se puede lograr un mayor beneficio para el paciente si se vuelve a tratar cuando los síntomas vuelven a un nivel clínicamente significativo de incomodidad y gravedad. La duración de la acción depende de la dosis, la técnica de inyección y otras variables. Por lo general, el paciente debe ser tratado usando la dosis efectiva más baja en los intervalos más largos clínicamente indicados entre inyecciones.

Si en casos individuales la duración del efecto es inferior a 12 semanas, la siguiente inyección puede administrarse antes, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio. Para tratamientos repetidos, la frecuencia generalmente no deberá ser mayor a 6 semanas, y una sola inyección administrada antes de las 12 semanas no indica una necesidad general de reinyección regular más temprana. Si es necesario reducir el intervalo entre inyecciones, deben seguirse las siguientes recomendaciones:

4. Petición activa del paciente
5. Una confirmación objetiva de la necesidad de una inyección
6. Ausencia de reacciones adversas a la inyección anterior

La dosis no debe aumentarse cuando se reduce el intervalo. En caso de que los intervalos se reduzcan por debajo de las 12 semanas, se debe realizar una estrecha vigilancia de las reacciones adversas. En un estudio clínico controlado Xeomin® ha

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sido eficaz y bien tolerado cuando es inyectado en intervalos de 6 y 20 semanas (mediana: 12 semanas).

Espasticidad del miembro superior (adultos)

Volumen de inyección por punto de inyección: aproximadamente de 0.2 a 1 ml (puede ser excedido a 1.5 ml en determinados casos).

La dosis exacta, frecuencia y el número de puntos de inyección se deben ajustar en forma individual según el tamaño, número y localización de los músculos afectados, de la gravedad de la espasticidad y de la presencia de debilidad muscular local.

Tabla 3: Dosis de tratamiento por músculo:

Patrón clínico Músculo	Unidades (Rango)	Número de puntos de inyección por músculo
<u>Puño cerrado:</u>		
<i>Flexor superficial de los dedos</i>	25-100	2
<i>Flexor profundo de los dedos</i>	25-100	2
<u>Muñeca flexionada:</u>		
<i>Flexor radial del carpio</i>	25-100	1-2
<i>Flexor cubital del carpio</i>	20-100	1-2
<u>Codo flexionado:</u>		
<i>Supinador largo</i>	25-100	1-3
<i>Biceps</i>	50-200	1-4
<i>Braquial anterior</i>	25-100	1-2
<u>Antebrazo en pronación:</u>		
<i>Pronador cuadrado</i>	10-50	1
<i>Pronador Redondo</i>	25-75	1-2
<u>Pulgar pegado a la palma:</u>		
<i>Flexor largo del pulgar</i>	10-50	1
<i>Abductor del pulgar</i>	5-30	1
<i>Flexor corto del pulgar / Oponente del pulgar</i>	5-30	1
<u>Hombro rotado internamente/extendido/aducido:</u>		
<i>Deltoides, porción clavicular</i>	20-150	1-3
<i>Dorsal ancho</i>	25-150	1-4
<i>Pectoral mayor</i>	20-200	1-6
<i>Subescapular</i>	15-100	1-4
<i>Redondo mayor</i>	20-100	1-2

No se deben administrar más de 250 unidades a los músculos del hombro.

La dosis total recomendada para el miembro superior no debe exceder las 500 unidades por sesión de tratamiento.

La mediana hasta el comienzo del efecto se produce dentro de los cuatro días posterior a la inyección. El efecto máximo de mejoría del tono muscular se produjo a las 4 semanas. En general el efecto del tratamiento dura hasta 28 semanas.

No se deben repetir las inyecciones en intervalos menores a 12 semanas.

Los intervalos de tratamiento deben ser determinados con base en la necesidad clínica actual de cada paciente.

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XEOMIN para el tratamiento de la espasticidad en niños menores de 2 años y en indicaciones distintas de la espasticidad en la población pediátrica.

Tabla 7: Datos clínicos disponibles actualmente por indicación

Líneas faciales superiores (líneas glabellares, líneas laterales periorbitales, líneas horizontales de la frente)	≥18 años
Espasticidad del miembro inferior y superior	≥2 años
Distonía cervical/Blefarospasmo y espasmo hemifacial	≥18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.14.0.N10 y 19.18.0.0.N150

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 16 del PGR XEOMIN se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20211047251

Los reportes de eventos adversos 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. El titular debe disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del INVIMA. Se deben informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.10. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 20087287
Radicado : 20211090104
Fecha : 07/05/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Contraindicaciones:

Antecedente de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Antecedentes de reacción anafilactoide a la neomicina (cada dosis de vacuna reconstituida contiene trazas de neomicina).



Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o los sistemas linfáticos.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en dosis altas); sin embargo, el uso de VARIVAX® (Refrigerada) no está contraindicado con corticosteroides tópicos o corticosteroides en dosis bajas, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma. Las personas que toman medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que las personas sanas. La vacunación con la vacuna de virus vivos atenuados contra la varicela puede ocasionar una erupción más extensa asociada a la vacuna o enfermedad diseminada en individuos con dosis inmunosupresoras de corticosteroides.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo inmunosupresión asociada al SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, excepto inmunosupresión en niños asintomáticos con porcentajes de linfocitos T CD4 $\geq 25\%$.

Antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la competencia inmune del posible receptor de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril activa con fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ ($>101,3^{\circ}\text{F}$); sin embargo, la fiebre de bajo grado por sí misma no es una contraindicación para la vacunación.

Embarazo; en este momento se desconocen los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal. Sin embargo, se sabe que la varicela de tipo silvestre a veces causa daño fetal.

Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres postpúberes, se debe evitar el embarazo durante los tres meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se desconoce la duración de la protección contra la infección por varicela después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada).

No se han establecido la seguridad y eficacia de VARIVAX® (Refrigerada) en niños y adultos jóvenes que se sabe están infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, con y sin evidencia de inmunosupresión.

Transmisión

La experiencia post-comercialización sugiere que la transmisión del virus de varicela de la vacuna (Oka/Merck) que resulta en infección por varicela incluyendo enfermedad diseminada, puede ocurrir en raras ocasiones en receptores de la vacuna (que desarrollan o no desarrollan una erupción parecida a la varicela) y contactos susceptibles a la varicela incluyendo tanto individuos sanos como individuos de alto riesgo.

Por lo tanto, los receptores de la vacuna deben intentar evitar, siempre que sea posible, el contacto estrecho con individuos susceptibles de alto riesgo hasta por seis semanas. En circunstancias donde el contacto con personas de alto riesgo es inevitable, debe sopesarse el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna contra el riesgo de contraer y

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

transmitir el virus de varicela tipo silvestre. Los individuos susceptibles de alto riesgo incluyen:

- individuos inmunocomprometidos
- mujeres embarazadas sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa
- recién nacidos de madres sin antecedente documentado de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa.

Los receptores de vacunas deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® ya que se ha informado el síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo salvaje.

Hay un número insuficiente de casos de varicela avanzada entre los niños, adolescentes y adultos vacunados para evaluar la tasa de protección de VARIVAX® contra las complicaciones graves de la varicela (por ejemplo, encefalitis, hepatitis, neumonía) y durante el embarazo (síndrome de varicela congénita).

Reacciones adversas:

Estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivo contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo, entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección, o sarpullidos se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales y eritemas (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% Reacción experimentada	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C) Oral	8824	14.7%	0 a 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / dolor, hinchazón y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8913	19.3%	0 a 2
Varicela como erupción (sitio de inyección) Número mediano de lesiones	8913	3.4% 2	8 a 19
Varicela como erupción (generalizada) Número mediano de lesiones	8913	3.8% 5	5 a 26

Además, los eventos adversos que ocurren a una tasa de $\geq 1\%$ se enumeran en orden decreciente de frecuencia: enfermedad respiratoria superior, tos, irritabilidad / nerviosismo, fatiga, sueño alterado, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, erupción del pañal / contacto sarpullido, dolor de cabeza, dentición, malestar, dolor abdominal, otro sarpullido, náuseas, molestias oculares, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedades respiratorias inferiores, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, sarpullido por calor / sarpullido espinoso, artralgia, eczema / piel seca / dermatitis, estreñimiento, picazón.

La neumonitis se ha notificado raramente (menor 1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

Se han producido convulsiones febriles raramente (menor 0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka / Merck).

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka / Merck) refrigerada (n=635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka / Merck) (n=323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos formulaciones diferentes. El dolor / sensibilidad / molestia (24.8 a 28.9%) y el eritema (18.4 a 21.0%) fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por aproximadamente el 10% de los sujetos en uno o más grupos de tratamiento, independientemente de la relación causal con la vacunación) fueron reportados en orden decreciente de la siguiente manera: fiebre $\geq 102.0^{\circ}\text{F}$ (38.9°C), equivalente oral (27.0 a 29.2%), infección respiratoria superior (2 .9 a 29,7%), otitis media (12,0 a 14,1%), tos (11,0 a 15,1%), rinorrea (8,7 a 10,6%) e irritabilidad (6,5 a 11,9%). Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25.4% posterior a la segunda dosis y 21.7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66.3%) que tras la primera dosis (85.8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos con aproximadamente 1600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés)), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo impétigo y celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

Interacciones:

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reyé después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M M R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), vacuna combinada de toxoides diftérico y tetánico, y de pertussis, adsorbida y vacuna conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado de Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B. Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M M R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de polio virus).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

No inyectar por vía intravenosa.

Los niños de 12 meses a 12 años deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea. Si se administra una segunda dosis, debe haber un intervalo mínimo de 3 meses entre las dosis.

Los adolescentes de 13 años y mayores, y los adultos deben recibir una dosis de 0.5 mL administrada por vía subcutánea en la fecha elegida y una segunda dosis de 0.5mL de 4 a 8 semanas después.

La cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) es el sitio preferido de inyección.

Métodos de administración

Vial de diluyente:

El diluyente se debe mantener a una temperatura de 2 a 8°C (36 a 46°F).

Para reconstituir la vacuna, primero retire 0,7 mL de diluyente en la jeringa a ser usada para la reconstitución. Inyecte todo el diluyente de la jeringa dentro del vial de vacuna liofilizada y agite suavemente para mezclar completamente. Extraiga todo el contenido en una jeringa e inyecte el volumen total (aproximadamente 0,5 mL) de la vacuna reconstituida por vía subcutánea, preferiblemente en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o en la cara anterolateral del muslo. Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de la reconstitución, para minimizar la pérdida de potencia. deseche si la vacuna reconstituida no se utiliza en un lapso 30 minutos.

Precaución: Debe usarse una jeringa estéril libre de conservantes, antisépticos y detergentes para cada inyección y/o reconstitución de VARIVAX® (Refrigerada) porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril distintas para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para reconstituir la vacuna, utilice solo el diluyente suministrado (Diluyente Estéril para Vacunas de Virus Vivos de Merck Sharp, & Dohme), ya que está libre de conservantes u otras sustancias antivirales que podrían inactivar el virus de la vacuna.

No congele la vacuna reconstituida.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Cuando se reconstituye, VARIVAX® (Refrigerada) es un líquido claro, de incoloro a amarillo pálido.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104
- Información para prescribir versión 122019 allegado mediante radicado No. 20211090104

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

3.6.11. HYLASE DESSAU 150 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20012313
Radicado : 20201037355 / 20211049616 / 20211061172 / 20211073234
Fecha : 16/04/2021
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial de contiene 150 - 195 U.I. de hialuronidasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución oftálmica

Indicaciones:

Está indicado como coadyuvante en cirugía oftalmológica de cataratas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Al igual que todos los medicamentos, HYLASE® "Dessau" 150 U. I. puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuente:	1-10 pacientes de cada 100 tratados
Ocasionalmente:	1-10 pacientes de cada 1000 tratados
Raro:	1-10 pacientes de cada 10.000 tratados
Muy raro:	menos de 1 paciente de cada 10.000 tratados
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico
Tras la aplicación de HYLASE® "Dessau" 150 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, éstas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen los siguientes síntomas:

- Dolor pectoral o estenocardia
- Vértigo
- Taquicardia o pulso cardíaco acelerado
- Dificultad para respirar o disnea
- La piel se despelleja, hay urticaria o picor
- Hinchazón de la cara, labios, cuello, orejas, brazos o piernas
- Estenosis de la garganta

Debe comunicar los siguientes síntomas a su médico tan pronto como sea posible:

- Ligeras inflamaciones, erupciones o dolores
- Nauseas o vómito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
- Las infecciones existentes pueden intensificarse por la aplicación de hialuronidasa.
- En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.
- Se han comunicado en casos individuales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.
No existen informes sobre intoxicaciones tras la administración de HYLASE® "Dessau" 150 U.I

Instrucciones sobre medidas de emergencia, síntomas y contramedidas
Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden como efectos no deseados y son aplicadas por el personal médico. Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE® "Dessau".

Síntomas	Contramedidas
Síntomas subjetivos (náuseas etc.)	Interrupción de las inyecciones
Síntomas dérmicos (la piel se despelleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardia, caída de presión Riva-Rocci (<90 mm Hg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisolona)
Disnea, shock	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1 g de prednisolona), reposición de volúmenes
Paro cardíaco o respiratorio	Reanimación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto de aceleración de la resorción de HYLASE® "Dessau" se puede reducir o inhibir con un tratamiento simultáneo con las siguientes sustancias medicinales:
Fármacos antihistamínicos, derivados del ácido salicílico, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácido coleico, dicumarol, vitamina C, flavonoides. HYLASE® "Dessau" es incompatible con detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Otras sustancias medicinales pueden producir un aumento de los efectos de HYLASE® "Dessau" p.ej., la adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura de la enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

Uso de Hylase® "Dessau" 150 U. I. con los alimentos y bebidas
No debe beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE® "Dessau" puesto que la preparación aumenta la acción del alcohol.

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

No se dispone de datos de estudios para pacientes que generalmente están subrepresentados, como embarazadas o mujeres que amamantan, pacientes con insuficiencia hepática, cardiovascular o renal, pacientes inmunocomprometidos, niños. Esta falta de datos del estudio se evaluó como que no afecta la especificación de seguridad del producto destinado a administración única en las indicaciones dadas.
Los pacientes con indicaciones oftalmológicas estaban en el rango de 23 a 89 años, la mayoría de ellos 60 años y mayores.
Los voluntarios sanos eran de menor edad, es decir, de 18 a 40 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016786 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Información para prescribir V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Instructivo de uso V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355

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

3.6.12. PRIVIGEN 10% (10G/100 ML)

Expediente : 20014500
Radicado : 20211096115
Fecha : 18/05/2021
Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Un ml contiene:

Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de al menos 98% IgG)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento reconstitutivo en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración en la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren infecciones graves o recurrentes, tratamiento antimicrobiano ineficaz y fallo comprobado de anticuerpos específicos (PSAF)* o IgG nivel sérico de <4 g/l.

*PSAF = incapacidad de acumular al menos un aumento de 2 veces en el título de anticuerpos IgG frente a polisacáridos neumocócicos y vacunas de antígenos polipeptídicos.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Púrpura trombocitopénica inmune (PTI), en pacientes con riesgo elevado de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en combinación con ácido acetilsalicílico: ver sección 4.2.).
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). La experiencia es limitada en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas en niños con PDIC.
- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes.

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada debe respetarse estrictamente. Los pacientes se deben monitorizar estrechamente durante todo el periodo de perfusión, y se debe observar cuidadosamente la presencia de cualquier síntoma.

Algunas reacciones adversas pueden producirse con mayor frecuencia:

- En caso de velocidad de perfusión alta.
- En pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA.
- En los pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos muy infrecuentes, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando ha transcurrido un tiempo prolongado desde la perfusión anterior.

Con frecuencia, las posibles complicaciones pueden evitarse, comprobando que:

- Los pacientes no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal, mediante la perfusión inicial lenta del producto (0,3 ml/kg de peso corporal por hora).
- Durante todo el periodo de perfusión, se vigile minuciosamente la presencia de cualquier síntoma en los pacientes. En particular, que los pacientes que no hayan recibido nunca tratamiento con inmunoglobulina humana normal, los pacientes a los que se cambie el tratamiento con otro producto de IgIV, o cuando haya transcurrido un periodo prolongado desde la perfusión anterior, se les vigile durante la primera perfusión y durante la primera hora después de esta primera perfusión, a fin de detectar posibles signos adversos. Se debe observar a todos los demás pacientes por lo menos durante 20 minutos después de la administración.

En el caso de que se produzca una reacción adversa, se reducirá la velocidad de administración o se interrumpirá la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de las reacciones adversas.

En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere

- una hidratación adecuada antes de iniciar la perfusión de IgIV,
- una monitorización adecuada de la diuresis,
- una monitorización de los niveles de creatinina en suero,
- evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

En el caso de pacientes que padecen diabetes mellitus y requieren la dilución de Privigen a concentraciones más bajas, debe tenerse en cuenta la presencia de glucosa en el diluyente recomendado.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes y se producen en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

La IgIV no está indicada en pacientes con deficiencia de IgA selectiva en la que la deficiencia de IgA es la única anomalía reseñable.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar un descenso de la presión arterial con reacciones anafilactoides, incluso en los casos de pacientes que han tolerado bien un tratamiento anterior con inmunoglobulina humana normal.

Si se produce un choque, se debe administrar el tratamiento médico habitual para estados de choque.

Anemia hemolítica

Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos eritrocíticos que podrían actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de los glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina, lo que provocaría una reacción de antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, en raras ocasiones, hemólisis. La anemia hemolítica puede desarrollarse después del tratamiento con IgIV, debido a una mayor captación de GR. El proceso productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmutafinidad (IAC, por sus siglas en inglés) que reduce específicamente los anticuerpos de los grupos sanguíneos A y B (isoaglutininas A y B). Los datos clínicos con Privigen producido con la etapa IAC muestran reducciones estadísticamente significativas de la anemia hemolítica.

Se han producido casos aislados de disfunción renal/insuficiencia renal relacionados con la hemólisis, así como de coagulación intravascular diseminada y muerte.

Los siguientes factores de riesgo están asociados al desarrollo de hemólisis: altas dosis, independientemente de si se han administrado de una vez o divididas a lo largo de varios días; grupo sanguíneo distinto de O y estados inflamatorios subyacentes. Puesto que este acontecimiento se comunicó con frecuencia en pacientes con un grupo sanguíneo distinto de cero que recibieron altas dosis para indicaciones que no sean la IDP, se recomienda una vigilancia más estricta. La hemólisis se ha notificado raramente en pacientes que reciben un tratamiento reconstitutivo para la IDP.

Se debe controlar a los destinatarios de IgIV para ver si presentan signos y síntomas clínicos de hemólisis. Si se desarrollan signos y/o síntomas de hemólisis durante o después de la perfusión de IgIV, el médico debe considerar la interrupción del tratamiento con IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con IgIV.

El síndrome comienza por lo general entre varias horas y dos días después de iniciar el tratamiento con IgIV. Los estudios del líquido cefalorraquídeo han encontrado con frecuencia la presencia de pleocitosis con niveles de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, así como niveles elevados de proteínas con valores de hasta varios cientos de mg/dl.

El SMA puede producirse más frecuentemente en asociación con un tratamiento de altas dosis (2 g/kg de peso corporal) de IgIV.



Los pacientes que presenten estos signos y síntomas se deben someter a un examen neurológico completo, incluidos estudios del LCR, para descartar otras causas de meningitis.

La interrupción del tratamiento con IgIV ha dado lugar a la remisión de la SMA en varios días sin secuelas.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de episodios tromboembólicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (incluido ictus), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone que están relacionados con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Debe tenerse cuidado al recetar y perfundir IgIV en los pacientes obesos y en los pacientes con factores de riesgo preexistentes para episodios trombóticos (por ejemplo, edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o hereditarios, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con incremento de la viscosidad de la sangre).

En pacientes con riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos de IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de perfusión y a la menor dosis posible basadas en el juicio clínico.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en los pacientes que reciben tratamiento con IgIV.

En la mayoría de los casos se han identificado factores de riesgo, como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales se deben evaluar antes de la perfusión de IgIV, particularmente en los pacientes que se considere que tienen un riesgo potencial aumentado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y de nuevo a intervalos apropiados.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de IgIV. Si bien estas notificaciones de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado al uso de muchos medicamentos con IgIV autorizados que contienen varios excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, los que contienen sacarosa como estabilizante representaron una cantidad desproporcionada del número total. En los pacientes con riesgo puede plantearse el uso de medicamentos con IgIV que no contienen sacarosa. Privigen no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de insuficiencia renal aguda, los medicamentos con IgIV deben administrarse a la mínima velocidad de perfusión y a la mínima dosis posible basadas en el juicio clínico.

Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IgIV, ha habido algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI, por sus siglas en inglés)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan generalmente durante o dentro de las 6 horas posteriores a una transfusión, a menudo en 1-2 horas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo tanto, los receptores de IgIV deben ser monitorizados y la perfusión de IgIV se debe detener inmediatamente en caso de reacciones adversas pulmonares. TRALI es una afección potencialmente mortal que requiere la gestión inmediata de la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el aumento transitorio de diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva que se produce en la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos confusos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios, como A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas de detección de anticuerpos eritrocitarios, como son la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Agentes transmisibles

Privigen se produce a partir de plasma humano. Entre las medidas habituales para prevenir infecciones producidas a causa del empleo de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se cuentan la selección de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasmas, y la inclusión de pasos eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, al administrar medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es cierto en el caso de cualquier virus desconocido o emergente, o de otros agentes patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

La experiencia clínica que existe es tranquilizadora en lo que se refiere a la ausencia de transmisión de la hepatitis A o del parvovirus B19 con inmunoglobulinas, y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante para la seguridad vírica.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 2,3 mg de sodio por 100 ml, equivalente a 0,12% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que se apliquen las mismas advertencias, precauciones y factores de riesgo a la población pediátrica. En los informes de poscomercialización se observa que las indicaciones de dosis altas de IgIV en niños, particularmente en la enfermedad de Kawasaki, están asociadas con una mayor tasa de informe de reacciones hemolíticas en comparación con otras indicaciones de IgIV en niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV.

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: 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 ($< 1/10.000$). Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por perfusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^b , leucopenia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Anisocitosis (incluyendo microcitosis)	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Trombocitosis		Raras
	Recuento de neutrófilos disminuido	No conocida	No conocida
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Choque anafiláctico	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareos (incluyendo vértigo)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Somnolencia	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Temblores		Raras
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia	Poco frecuentes	Raras
Trastornos vasculares	Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia),	Frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión		Raras
	Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico)	Poco frecuentes	Raras
	Lesión pulmonar aguda producida por transfusión	No conocida	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (incluyendo dolor torácico, malestar torácico, respiración dolorosa)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal		Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Frecuentes	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Trastorno de la piel (incluyendo erupción, prurito, urticaria, erupción maculopapular, eritema, exfoliación de la piel)	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia (incluyendo espasmos musculares, rigidez musculoesquelética, dolor musculoesquelético)	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, creatinina elevada en sangre	Poco frecuentes	Raras
	Insuficiencia renal aguda	No conocida	No conocida

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor (incluyendo dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia, dolor de cuello, dolor facial), pirexia (incluyendo escalofríos), enfermedad de tipo gripal (incluyendo nasofaringitis, dolor faringolaríngeo, vesiculación orofaríngea, sensación de presión en la garganta.	Muy frecuentes	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes	Frecuentes
	Astenia (incluyendo debilidad muscular)		Poco frecuentes
	Dolor en el lugar de la inyección (incluyendo molestias en el lugar de perfusión)	Poco frecuentes	Raras
Exploraciones complementarias	Disminución de la hemoglobina (incluyendo disminución del recuento de hematíes, disminución del hematocrito), prueba de Coombs (directa) positiva incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la lactato deshidrogenasa en sangre.	Frecuentes	Poco frecuentes

β La frecuencia se calcula en base a los estudios completados antes de la implementación de la etapa de reducción de isoaglutininas por cromatografía de inmunoafinidad (IAC) en la fabricación de Privigen.

En un estudio de seguridad posautorización (PASS): "El uso de Privigen y la anemia hemolítica en adultos y niños y el perfil de seguridad de Privigen en niños con PDIC – Un estudio de cohorte observacional basado en hospitales en los EE.UU.", que evaluó los datos de 7.759 pacientes que recibieron Privigen, identificando 4 casos de anemia hemolítica después de la IAC versus 9.439 pacientes que recibieron Privigen identificando 47 casos de anemia hemolítica antes de la IAC (valor basal), se demostró una reducción estadísticamente significativa del 89% en la tasa general de anemia hemolítica probable basada en una tasa de incidencia de 0,11 ajustado para el entorno hospitalario/ambulatorio, la edad, el sexo, la dosis de Privigen y la indicación de uso de Privigen (valor p unilateral <0,01). Los casos probables de anemia hemolítica se definieron mediante los códigos de alta hospitalaria de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 o CIE-10 específicos para la anemia hemolítica. Los posibles casos de anemia hemolítica consistieron en una reacción transfusional no especificada identificada mediante los códigos de alta de la CIE-9 o la CIE10 o mediante la revisión de las descripciones de los cargos hospitalarios en asociación temporal con una haptoglobina, una prueba de antiglobulina directa o antiglobulina indirecta realizada en el estudio de la anemia hemolítica.

Población pediátrica

En estudios clínicos de Privigen con pacientes pediátricos, la frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas no difirió entre los niños y los adultos. En informes de poscomercialización se observa que la proporción de los casos de hemólisis para todos los informes de casos que tienen lugar en los niños, es ligeramente superior que en los adultos.



Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

Vacunas con virus atenuados vivos

La administración de inmunoglobulina puede reducir, durante un período de al menos 6 semanas y de hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados, como la vacuna antisarampión, antirrubeola, antiparotiditis, y antivaricela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

Diuréticos de asa

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

Población pediátrica

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento reconstitutivo debe ser iniciado y supervisado por un médico que posea experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento reconstitutivo, puede ser necesario individualizar la posología para cada paciente, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con sobrepeso o bajo peso. Las siguientes pautas de dosificación se proporcionan como guía.

Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)

La pauta de dosificación debe alcanzar una concentración mínima de IgG (determinada antes de la siguiente perfusión) por lo menos de 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. Se precisan de tres a seis meses después del inicio del tratamiento para que se produzca el reequilibrio. La dosis inicial recomendada es de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal en una sola dosis, y después, por lo menos 0,2 g/kg de peso corporal cada 3 a 4 semanas.



La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de IgG de 6 g/l es de aproximadamente 0,2 a 0,8 g/kg de peso corporal al mes. El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado estacionario varía de 3 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas de IgG se deben medir y evaluar en combinación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infecciones bacterianas, puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar a niveles mínimos más altos.

Inmunodeficiencias secundarias

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel mínimo de IgG (medido antes de la siguiente perfusión) de al menos 6 g/l o dentro del rango de referencia normal para la edad de la población. La dosis recomendada es de 0,2 - 0,4 g/kg de peso corporal cada tres a cuatro semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y evaluarse junto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según sea necesario para lograr una protección óptima contra las infecciones, un aumento puede ser necesario en pacientes con infección persistente; se puede considerar una reducción de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Existen dos pautas de tratamiento posibles:

- 0,8 a 1 g/kg de peso corporal el primer día, que puede repetirse en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg de peso corporal una vez al día durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si se producen recidivas.

Síndrome de Guillain-Barré

0,4 g/kg de peso corporal al día, durante 5 días (posible repetición de la dosificación en caso de recidiva).

Enfermedad de Kawasaki

Se debe administrar 2,0 g/kg de peso corporal como dosis única.

Los pacientes deben recibir tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*

La dosis inicial recomendada es de 2 g/kg de peso corporal durante un periodo de 2 a 5 días consecutivos, seguidos de dosis de mantenimiento de 1 g/kg de peso corporal durante 1 o 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de cada ciclo; si no se observa ningún efecto del tratamiento después de 6 meses, se debe interrumpir el tratamiento.

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente y la respuesta de mantenimiento. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM)

Dosis inicial: 2 g/kg administrada durante 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas.

El efecto del tratamiento debe ser evaluado después de cada ciclo. Si se observa un efecto de tratamiento insuficiente después de 6 meses, el tratamiento se debe suspender.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si el tratamiento es efectivo, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto a la discreción de los médicos en función de la respuesta del paciente. La dosificación y los intervalos pueden tener que ser adaptados según el curso individual de la enfermedad. Las recomendaciones posológicas se resumen en el siguiente cuadro:

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones
Tratamiento reconstitutivo		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP)	Dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 0,2 - 0,8 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas, a fin de obtener concentraciones mínimas de IgG de por lo menos 6 g/l
Inmunodeficiencias secundarias (como se define en 4.1)	0,2 - 0,4 g/kg peso corporal	Cada 3 a 4 semanas para obtener niveles mínimos de IgG de al menos 6 g/l
Inmunomodulación		
Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)	0,8 - 1 g/kg peso corporal o 0,4 g/kg peso corporal al día	En el primer día, posiblemente repetido una vez en un plazo de 3 días Durante 2 a 5 días
Síndrome de Guillain-Barré	0,4 g/kg peso corporal al día	Durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	2 g/kg peso corporal	En una dosis, asociado a ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)*	Dosis inicial: 2 g/kg de peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg de peso corporal	En dosis divididas durante 2-5 días Cada 3 semanas durante 1-2 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis inicial: 2 g/kg peso corporal Dosis de mantenimiento: 1 g/kg peso corporal o 2 g/kg peso corporal	Durante 2 a 5 días consecutivos Cada 2 a 4 semanas o cada 4 a 8 semanas durante 2 a 5 días

*La dosis está basada en la dosis usada en los estudios clínicos realizados con Privigen. La duración del tratamiento más allá de 25 semanas debe estar sujeta al criterio de los médicos en base a la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento a largo plazo. La dosis y los intervalos pueden tener que adoptarse de acuerdo con el curso individual de la enfermedad.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Privigen se debe perfundir por vía intravenosa a una velocidad inicial de perfusión es de 0,3 ml/kg de peso corporal por hora durante aproximadamente 30 minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración se puede ir aumentando de forma gradual hasta 4,8 ml/kg de peso corporal por hora.

En pacientes con inmunodeficiencia primaria que han tolerado bien la velocidad de perfusión de 4,8 ml/kg de peso corporal por hora, la velocidad puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 7,2 ml/kg de peso corporal por hora.

Si se desea proceder a una dilución antes de la perfusión, Privigen se puede diluir con una solución de glucosa al 5% hasta obtener una concentración final de 50 mg/ml (5%).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115
- Información para prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211096115
- Declaración sucinta Basada en CCDSV7.0_CCDSV8.0 allegado mediante radicado No. 20211096115

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

3.6.13. PREVENAR® VACUNA CONJUGADA NEUMOCOCICA (DIFTERIA CRM 197 PROTEÍNA)

Expediente : 20011362
Radicado : 20191179907 / 20201133536
Fecha : 03/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada 0,5 mL de Suspensión Inyectable contiene 2,2 mcg de polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F; 4,4 mcg del serotipo 6B; 32 mcg de proteína transportadora CRM 197

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada para la prevención en lactantes, niños y adolescentes de la enfermedad invasiva, neumonía y otitis media causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos de 50 o más años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*.

La vacuna neumocócica conjugada 13-valente está indicada en adultos entre 18 y 49 años de edad para la prevención de la enfermedad neumocócica (incluida la neumonía invasiva y no invasiva y la enfermedad invasiva) causada por los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, y 23F del *Streptococcus pneumoniae*, en personas con uno o más factores de riesgo para infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, entre otros los siguientes:

- Personas inmunocompetentes: Personas con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus. Personas con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo. Personas con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía). Personas que viven en entornos o ambientes sociales especiales: Implantes cocleares, tabaquismo. Personas inmunocomprometidas: Aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión médica apropiados deberán estar siempre disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico, lo cual es poco frecuente, luego de la administración de la vacuna.

La administración de Prevenar® 13 valente se debe posponer en sujetos que sufren de enfermedades febriles graves agudas.

Como ocurre con todas las inyecciones intramusculares, Prevenar® 13 valente se debe administrar con precaución a lactantes, niños o adultos con trombocitopenia o con algún trastorno de la coagulación o que están recibiendo terapia anticoagulante.

Prevenar® 13 valente únicamente protegerá contra los serotipos del *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna y no protegerá contra otros microorganismos que causen la enfermedad invasiva, la neumonía o la otitis media.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que Prevenar® 13 valente no proteja contra la enfermedad neumocócica a todos los individuos que reciben la vacuna.

Pacientes con respuesta inmune deteriorada

Individuos con respuesta inmune deteriorada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta reducida de los anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad para un número limitado de individuos con enfermedad de células falciformes, infección por VIH, o con un trasplante de células madre hematopoyéticas.

No se dispone de la información de seguridad e inmunogenicidad para Prevenar 13 para individuos en otros grupos inmuno-comprometidos (p.ej. síndrome nefrótico o neoplasias) y las vacunas deberán ser consideradas en una base individual.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Datos limitados han demostrado que la vacuna neumocócica conjugada 7 valente (serie primaria de 3 dosis) induce una respuesta inmune aceptable en lactantes con anemia de células falciformes con un perfil de seguridad similar al observado en grupos que no están en alto riesgo.

La utilización de la vacuna neumocócica conjugada no reemplaza la utilización de la PPSV23 en niños ≥ 24 meses de edad con anemia de células falciformes, asplenia, infección por VIH, enfermedades crónicas o que se encuentren inmunocomprometidos de alguna forma. No se encuentran disponibles datos sobre vacunación secuencial con Prevenar® 13 valente luego de la PPSV23; los datos sobre vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada 7 valente seguida de la vacunación con PPSV23 son limitados.

Como ocurre con todas las vacunas pediátricas inyectables, se debe considerar el posible riesgo de apnea cuando se administra la serie primaria de vacunación a los lactantes prematuros. Se debe considerar la necesidad de vigilancia durante al menos 48 horas después de la vacunación para los lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 30 semanas de gestación) que se encuentran hospitalizados en el momento de la administración recomendada.

Como el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es alto, la vacunación no se debe negar o aplazar.

Cuando Prevenar 13 es administrado de manera concomitante con Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib), las tasas de reacciones febriles son similares a aquellas observadas con la administración concomitante de Prevenar (7-valente) y Infanrix hexa. Fueron observados aumentos en las tasas de notificación de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiposensible (EHS) con la administración concomitante de Prevenar 13 e Infanrix hexa.

El tratamiento antipirético debe ser iniciado de acuerdo con las guías de tratamiento local para niños con trastornos convulsivos o historia previa de convulsiones febriles y para todos los niños que reciban Prevenar 13 simultáneamente con vacunas que contengan pertusis de células completas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad durante el embarazo.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia. Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos son excretados en la leche humana.

Reacciones adversas:

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

En un estudio clínico (0887X-100811) con vacuna conjugada 7 valente en bebés vacunados a los 2, 3, y 4 meses de edad, se informó de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a tasas más altas entre bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente concomitantemente con Infanrix hexa[®] (28,3 a 42,3%) que en bebés que recibieron Infanrix hexa[®] solo (15,6 a 23,1%). Después de una dosis de refuerzo a los 12-15 meses de edad, la tasa de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ fue del 50,0% en bebés que recibieron vacuna neumocócica conjugada 7 valente e Infanrix hexa[®] al mismo tiempo en comparación con el 33,6% en bebés que recibieron Infanrix hexa solamente. Estas reacciones fueron en su mayoría moderadas (menos que o igual a 39°C) y transitorias.

Información adicional en poblaciones especiales

Niños y adolescentes con anemia de células falciformes, infección por VIH tuvieron frecuencias similares de reacciones adversas como niños y adolescentes de 2-17 años de edad, excepto que el dolor de cabeza, vómito, diarrea, pirexia, fatiga, artralgia y mialgia fueron muy comunes.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Una tendencia a la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas se asoció con la edad, los adultos > 65 años (independientemente del estado de vacunación antineumocócica previa) reportaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes, con reacciones adversas en general más frecuentes en adultos de 18 a 29 años de edad.

En general, las categorías de frecuencia fueron similares en los adultos de 18-49 años en comparación con los adultos > 50 años de edad, con excepción de vómito que fue muy común ($\geq 1/10$) en adultos mayores de 18-49 años y común ($\geq 1/100$ a $<1/10$) en adultos > 50 años de edad

Información adicional en poblaciones especiales

Los adultos infectados por VIH tienen frecuencias similares de reacciones adversas que los adultos de 50 años de edad o más, excepto que la fiebre y el vómito fueron muy comunes y las náuseas fueron comunes.

Reacciones adversas encontradas en estudios clínicos con Prevenar[®] 13 valente

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Estos datos se obtuvieron de estudios clínicos en los que Prevenar[®] 13 valente se administró simultáneamente con otras vacunas de rutina durante la niñez.

Tabla de Reacciones Adversas				
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco común ≥1/1000 a < 1/100	Raro ≥1/10.000 a <1/1000
Trastornos del sistema inmune				Reacción de hipersensibilidad que incluye edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito.			
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad.		Llanto.	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia / aumento del sueño; sueño inquieto o disminuido.		Convulsiones (incluidas las convulsiones febriles).	Episodios de hipotonía-hiporrespuesta.
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómito.		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea.	Urticaria o erupción cutánea similar a urticaria.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre, eritema en el sitio de inyección, induración / hinchazón o dolor / sensibilidad. Eritema o induración / hinchazón en el sitio de inyección de 2,5 cm a 7,0 cm (después de la dosis en niños pequeños y en niños mayores [edad 2 a 5 años]).	Fiebre mayor de 39 °C; eritema o induración / hinchazón de 2,5 cm a 7,0 cm en el sitio de inyección (después de las series para lactantes); dolor / sensibilidad en el sitio de inyección que interfiere con el movimiento.	Induración / hinchazón o eritema de más de 7,0 cm en el sitio de inyección.	

Niños y adolescentes de 5-17 años de edad

Las reacciones adversas más comunes en niños y adolescentes de 5-17 años de edad fueron:

Tabla de Reacciones Adversas		
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	
Trastornos Psiquiátricos	Irritabilidad	
Trastornos de Sistema Nervioso	Somnolencia / aumento del sueño, sueño inquieto / disminución del sueño	Cefalea
Trastornos gastrointestinal		Diarrea; vómito
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea; urticaria o erupción cutánea similar a urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema en el sitio de vacunación, induración/inflamación o dolor/sensibilidad; sensibilidad en el sitio de vacunación (incluido deterioro del movimiento)	Fiebre

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Otras reacciones adversas observadas en otros grupos etarios pueden también aplicar a este grupo etario, sin embargo, debido al tamaño pequeño de la muestra del estudio (6096A1-3011) no fueron observados.

Adultos de 18 años y mayores

Tabla de Reacciones Adversas			
Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Poco común ≥ 1/1 000 a < 1/100
Trastornos del sistema inmune			Reacción de hipersensibilidad incluidos edema facial, disnea, broncoespasmo.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómito (en adultos de 18-49 años)	Vómito (en adultos de 50 años y mayores)	Nausea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Aparición o agravamiento de dolor articular generalizado; aparición o agravamiento de dolor muscular generalizado.		
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Escalofríos; fatiga; eritema en el sitio de vacunación, induración / inflamación en el sitio de vacunación; Dolor / sensibilidad en el sitio de vacunación; limitación en el movimiento de los brazos.	Fiebre	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de vacunación

En general, no se observaron diferencias significativas en las frecuencias de las reacciones adversas si Prevenar® 13 valente se administraba a adultos vacunados previamente con PPSV23 o en adultos no vacunados con PPSV23. Las categorías de frecuencia para todas las reacciones adversas de los adultos de 50 a 64 años de edad y adultos mayores de 65 años de edad fueron similares.

Reacciones adversas solicitadas en estudios de Prevenar® 13 valente y VII en adultos.

Las frecuencias de las reacciones locales en los adultos de 50-59 años de edad y en adultos mayores de 65 años de edad fueron similares después de la administración de Prevenar® 13 valente con VII comparadas con las frecuencias presentadas con la administración de Prevenar® 13 valente sola.

Se observaron frecuencias mayores en algunas reacciones sistémicas solicitadas cuando Prevenar® 13 valente se administraba concomitantemente con VII comparadas con VII sola (cefalea, escalofríos, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor muscular y en las articulaciones) o cuando Prevenar® 13 valente se administraba sola (cefalea, fatiga, escalofríos, disminución del apetito y dolor en las articulaciones).

Reacciones adversas producidas por Prevenar® 13 Valente a partir de la experiencia post-comercialización.

Aunque las siguientes reacciones adversas no fueron observadas en los estudios clínicos, se consideran reacciones adversas para Prevenar® 13 valente por estar reportadas durante

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

la experiencia post-comercialización.

Debido a que estas reacciones se derivan de notificaciones espontáneas, las frecuencias no se pudieron determinar y por lo tanto se consideran como no conocidas.

Tabla de Reacciones Adversas	
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)*
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Linfadenopatía localizada en la región del sitio de la vacunación
Trastornos del sistema Inmune	Reacción anafiláctica/anafilactoide que incluye shock
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema; eritema multiforme
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Dermatitis en el sitio de vacunación; urticaria en el sitio de vacunación; prurito en el sitio de vacunación
*Reacciones Adversas identificadas en la post-comercialización	

Interacciones:

Las diferentes vacunas inyectables se deben aplicar siempre en sitios de vacunación diferentes.

Lactantes y niños de 6 semanas a 5 años de edad

Prevenar® 13 valente se puede administrar con cualquiera de los siguientes antígenos de vacuna, ya sean presentes en vacunas monovalentes o vacunas combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular o de células completas, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis A, hepatitis B, meningocócica serogrupo C, sarampión, paperas, rubeola, varicela y rotavirus.

Prevenar® 13 valente puede ser administrado concomitantemente entre los 12-23 meses de edad junto con la vacuna contra los serogrupos polisacáridos meningocócicos conjugados con toxoide tetánico A, C, W e Y.

Los datos de un estudio clínico post-comercialización que evaluó el impacto del uso profiláctico de los antipiréticos en la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente sugieren que la administración concomitante de paracetamol podría reducir la respuesta inmune al Prevenar® 13 valente luego de la serie para lactantes. Las respuestas a la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se vieron afectadas. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad

En niños y adolescentes no existen datos sobre la administración concomitante de Prevenar® 13 valente con la vacuna contra el papiloma humano (HPV por sus siglas en inglés), vacuna conjugada contra el meningococo (MCV4 por sus siglas en inglés) y la vacuna contra el tétano, la difteria y la tos ferina acelular (Tdap por sus siglas en inglés).

Adultos de 18 a 49 años de edad

No hay datos actualmente disponibles respecto al uso concomitante con otras vacunas.

Adultos de 50 o más de años de edad

Prevenar® 13 Valente se puede administrar concomitantemente con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza (VTI).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Únicamente para uso intramuscular.

La dosis es de 0,5 mL administrada intramuscularmente, teniendo cuidado de no aplicar la inyección dentro o cerca de nervios y vasos sanguíneos. La vacuna NO se debe inyectar en el área glútea. No administrar Prevenar® 13 valente por vía intravascular.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Prevenar® 13 valente en niños menores de 6 semanas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 17 años de edad (antes de cumplir 18 años)

Se recomienda que los lactantes que reciben la primera dosis de Prevenar® 13 valente completen el programa de vacunación con Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación

Inmunización primaria

Para lactantes, la serie de inmunización recomendada de Prevenar® 13 valente consiste en 3 dosis de 0,5 mL cada una, con intervalos de separación de aproximadamente 2 meses, seguidas por una cuarta dosis de 0,5 mL a los 12-15 meses de edad. La edad usual para la primera dosis es 2 meses de edad, pero se puede suministrar a lactantes desde las 6 semanas de edad. El intervalo recomendado de administración entre dosis es de 4-8 semanas. La cuarta dosis (refuerzo) se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.

Programa de vacunación de rutina para Prevenar® 13 valente en lactantes y niños pequeños				
Dosis	Dosis 1 [†]	Dosis 2 [†]	Dosis 3 [†]	Dosis 4 [‡]
Edad para la Dosis	2 meses	4 meses	6 meses	12-15 meses
* La dosis 1 se puede administrar a partir de las 6 semanas de edad. † El intervalo de administración recomendado entre dosis es de 4-8 semanas. ‡ La cuarta dosis se debe administrar aproximadamente a los 12-15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.				

Como alternativa, cuando Prevenar® 13 valente se suministra como parte de un programa de inmunización rutinaria para lactantes, se podrá considerar un esquema de 3 dosis. La primera dosis se puede administrar a partir de los 2 meses de edad, la segunda dosis 2 meses después y la tercera dosis (refuerzo) se recomienda entre los 11 y 15 meses de edad.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para bebés pre-término (<37 semanas de gestación)

En bebés pre-termino, la serie de inmunización recomendada consta de 4 dosis, cada una de 0,5 ml. La serie primaria para bebés consta de 3 dosis, siendo administrada la primera dosis a los dos meses de edad, con un intervalo de al menos 1 mes entre dosis. La primera dosis puede ser administrada a partir de las 6 semanas de edad. La cuarta dosis (refuerzo) se recomienda aproximadamente a los 12 meses de edad.

Para los niños que tienen edades mayores a las establecidas en los programas rutinarios para lactantes aplica el siguiente programa para Prevenar® 13 valente.

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes de cumplir 6 años)	
Edad a la primera dosis	Número total de dosis de 0,5 mL
7-11 meses de edad	3*
12-23 meses de edad	2†
≥24 meses a 5 años de edad	1
* 2 dosis aplicadas con un intervalo de al menos 4 semanas; la tercera dosis después del primer año de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses. † 2 dosis con un intervalo de separación de al menos 2 meses.	

Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños de 12 meses a 5 años de edad que no completaron la vacunación con Prevenar® 13 valente

Para niños de 7 meses a 5 años de edad que no recibieron ninguna dosis previa de Prevenar® 13 valente, ver el Programa de vacunación de Prevenar® 13 valente para niños no vacunados previamente ≥7 meses a 5 años de edad (antes del 6º cumpleaños).

Los niños considerados vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente son niños que han recibido 3 o menos dosis de Prevenar® 13 valente antes de los 12 meses de edad y ninguna dosis de Prevenar® 13 valente después de los doce meses de edad o niños que no completaron el programa de vacunación recomendado apropiado para la edad para niños no vacunados previamente.

Para niños de 12 meses a 5 años de edad con algún programa de Prevenar® 13 valente incompleto aplica el siguiente programa para completar el programa de inmunización de Prevenar® 13 valente:

Programa de vacunación para niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados de manera incompleta con Prevenar® 13 valente		
Edad actual (meses)	Antecedente previo de vacunación con Prevenar® 13 valente	Número total de dosis de 0,5 mL
12-23 meses	1 dosis <12 meses	2*
	2 o 3 dosis <12 meses	1†
24-71 meses	Cualquier programa incompleto	1†
* Al menos 2 dosis con un intervalo de 2 meses y separadas de la primera dosis por al menos 2 meses † Separadas de la dosis previa por al menos dos meses		

Las respuestas inmunitarias inducidas por este programa de Prevenar® 13 valente pueden producir concentraciones de anticuerpos más bajas en comparación con las concentraciones de anticuerpos después de 4 dosis de Prevenar® 13 valente (administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses).

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La inmunidad protectora para los seis nuevos serotipos incluidos en Prevenar® 13 valente exige la administración a la edad apropiada antes descrita.

Programa de Prevenar® 13 valente para niños de 24 meses a 17 años de edad

Los niños de 24 meses a 5 años de edad y los niños de 6 años a 17 años de edad pueden recibir una única dosis de Prevenar® 13 valente sin importar si han sido o no vacunados previamente con una o más dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente. Si se les administró previamente la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, deben transcurrir al menos 8 semanas antes de recibir Prevenar® 13 valente.

En niños de 5-10 años de edad que recibieron una única dosis de Prevenar® 13 valente no existió ninguna diferencia en las concentraciones de anticuerpos comparadas con las concentraciones de anticuerpos después de la cuarta dosis de la vacuna neumocócica conjugada 7 valente o Prevenar® 13 valente. En niños de 10-17 años de edad, las respuestas de anticuerpos funcionales fueron comparables a las del grupo de 5 <10 años de edad después de que cada grupo recibió una única dosis de Prevenar® 13 valente.

Adultos de 18 años de edad y mayores

Prevenar® 13 valente debe administrarse como una única dosis a adultos de 18 años de edad y mayores incluidos los vacunados previamente con la vacuna neumocócica polisacárida.

No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Prevenar® 13 valente. Para directrices específicas, consultar las recomendaciones locales.

Población geriátrica

Prevenar® 13 valente ha demostrado que es segura e inmunógena en poblaciones geriátricas.

De 48.806 adultos en 7 estudios (6115A1-004, 6115A1-3005, 6115A1-3010, 6115A1-3000, 6115A1-3001, 6115A1-3008, 6115A1-3006) del programa de desarrollo clínico que recibieron la vacuna Prevenar® 13 Valente, 30.793 (63,1%) tenían de 65 a 74 años de edad y 14.498 (29,7%) tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad o inmunogenicidad entre las personas de 65 a 74 años de edad y las personas mayores de 75 años de edad.

Poblaciones especiales

Los individuos que pueden estar en mayor riesgo de infección neumocócica (por ejemplo, individuos con anemia de células falciformes o infección por VIH) incluidos aquellos previamente vacunados con una o más dosis de la vacuna polisacárida antineumocócica 23-valente (PPSV23), pueden recibir al menos una dosis de Prevenar® 13 valente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020004734 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907
- Información para prescribir Versión CDS: 23.0 + 24.0 allegado mediante radicado No. 20191179907

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.6.14. FLEBOGAMMA 5% DIF solución para perfusión 5 g / 100 ml

Expediente : 20060118
Radicado : 20191211386 / 20201191731
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada 100 mL contienen 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19

a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con

IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV. **Síndrome de meningitis aséptica**

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009561 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191211386

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

3.6.15. FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 5 g / 50 ml

Expediente : 20069838
Radicado : 20191211368 / 20201194121
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada 50 mL contiene 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Precauciones especiales

Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009560 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191211368

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

3.6.16. REMSIMA 100MG

Expediente : 20068285
Radicado : 20191186412 / 20191189692 / 20191197321 / 20201216940
Fecha : 19/11/2020
Interesado : Rb Pharmaceuticals S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), entre ellos el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X.

Enfermedad de Crohn en adultos

Remsima está indicado para:

- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.
- el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (entre ellos antibióticos, drenaje y tratamiento inmunosupresor).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Remsima está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido al tratamiento convencional que incluye un corticosteroide, un inmunomodulador y tratamiento nutricional primario; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos. Infiximab solamente se ha estudiado en combinación con tratamiento inmunosupresor convencional.

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa en pediatría

Remsima está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que hayan tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional que incluye corticosteroides y 6-MP o AZA, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichos tratamientos.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que hayan respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con FAME no ha sido adecuada.

Remsima se debe administrar

- en combinación con metotrexato
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infiximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Las infusiones de infliximab han estado asociadas a reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, el médico debe estar preparado para hacer frente a un shock anafiláctico debido a una reacción de hipersensibilidad. El infliximab no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas murinas.

- Dado que el infliximab neutraliza la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) existe la posibilidad de que el infliximab altera las respuestas inmunológicas normales. Se han comunicado infecciones serias, incluyendo sepsis y otras infecciones fatales en pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Muchas de las infecciones

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observadas en el caso del infliximab han ocurrido en pacientes que recibían al mismo tiempo un tratamiento inmunosupresor, el cual añadido a la enfermedad de Crohn o a la artritis reumatoide, podría predisponerlos para la infección. Se deben tomar precauciones en los pacientes con historia de infecciones crónicas o recurrentes cuando se administre el infliximab. Aquellos que desarrollen una nueva infección deberán ser vigilados cuidadosamente y discontinuar el tratamiento con infliximab.

- Los pacientes crónicamente inmunosuprimidos son, igualmente, más susceptibles al desarrollo de neoplasias. Se desconoce el impacto del infliximab sobre el desarrollo de neoplasias secundarias.

- En los estudios realizados en la artritis reumatoide no se encontraron diferencias en lo que se refiere a eficacia y seguridad en los ancianos tratados con infliximab. Sin embargo, dado que esta población es más propensa a las infecciones,

el infliximab se administrará con precaución.

- Los pacientes tratados con infliximab pueden desarrollar anticuerpos antiquméricos. En los estudios clínicos realizados con el infliximab, se encontró que los pacientes que habían desarrollado este tipo de anticuerpos eran más susceptibles a las reacciones adversas producidas por el fármaco. Los pacientes tratados simultáneamente con otros fármacos inmunosupresores como la azatrioprina, 6-mercaptopurina o corticosteroides responden con menor frecuencia a los efectos de los anticuerpos antiquméricos. Los estudios a largo plazo con el infliximab permitirán dilucidar si estos anticuerpos antiquméricos interfieren con la actividad biológica y terapéutica del fármaco.

- El infliximab está clasificado dentro de la categoría C de riesgo para el embarazo. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del fármaco en la reproducción. Se desconoce si el infliximab puede ocasionar daño fetal o si el fármaco puede afectar la capacidad reproductora. En los ratones a los que administraron anticuerpos análogos al TNF, la supresión de este factor no estuvo asociada a toxicidad materna o embrionaria, ni mostró efectos teratogénicos.

- Se desconoce si el infliximab se excreta en la leche materna, por lo que debido a sus efectos potenciales sobre el lactante se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con este fármaco.

- No hay información acerca de la respuesta inmune a las vacunas en los pacientes tratados con infliximab. Como en el caso de otros inmunosupresores, no se deben administrar vacunas vivas en los pacientes tratados con infliximab.

- Se desconoce la seguridad y eficacia del infliximab en los niños

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Trazabilidad

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

Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada.

Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión entre ellas reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas a la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente. Debe

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros.

Se pueden desarrollar anticuerpos frente al infliximab y se ha asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Un bajo porcentaje de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente al infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente al infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto del tratamiento inmunomodulador concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente al infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no se deben administrar perfusiones posteriores de infliximab.

En los ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad retardada. Los datos disponibles indican un riesgo incrementado de hipersensibilidad retardada a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab. Se aconseja advertir a los pacientes que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier reacción adversa retardada. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Infecciones

Antes, durante y después del tratamiento con infliximab, se debe controlar estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones, entre ellas tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede tardar hasta seis meses, se debe continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con infliximab.

Se debe tener precaución al considerar la utilización de infliximab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, entre ellas el tratamiento inmunosupresor concomitante. Según sea necesario, se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección.

El factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales muestran que $\text{TNF}\alpha$ es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección.

Se debe tener en cuenta que la supresión de $\text{TNF}\alpha$ puede enmascarar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, entre ellas septicemia y neumonía, fúngicas invasoras, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido mortales; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad $> 5\%$ incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con infliximab, se deben controlar estrechamente y someterse a una evaluación diagnóstica completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de infliximab e iniciarse el tratamiento antimicrobiano o antifúngico adecuado hasta que la infección esté controlada.

Tuberculosis

Se ha notificado tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada.

Antes de iniciar el tratamiento con infliximab, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia tanto de tuberculosis activa como inactiva ('latente'). Esta evaluación debe incluir una anamnesis detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deben realizar en todos los pacientes pruebas de diagnóstico adecuadas (por ejemplo, prueba cutánea de la tuberculina, radiografía de tórax, y/o Determinación de la Liberación de Interferón Gamma), (se pueden aplicar las recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab.

Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar con especial cuidado la relación beneficio/riesgo del tratamiento con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con tratamiento frente a la tuberculosis antes de iniciar infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

Se debe considerar el tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio de infliximab en pacientes que presentan varios o factores de riesgo importantes de tuberculosis y tienen una prueba negativa para tuberculosis latente.

Se debe considerar también la utilización del tratamiento frente a la tuberculosis antes del inicio con infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con infliximab.

Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una fase temprana de la exploración de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasoras se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar el tratamiento empírico antifúngico adecuado al mismo tiempo

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que se realiza el diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de un tratamiento antifúngico.

En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben evaluar detenidamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con infliximab antes de iniciar dicho tratamiento.

Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar el tratamiento con infliximab hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso.

Reactivación de la hepatitis B (VHB)

Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista del TNF. Entre ellos infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal.

Los pacientes se deben hacer la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con infliximab se deben controlar estrechamente en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante varios meses después de finalizado el tratamiento. No se dispone de datos suficientes sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con tratamiento antiviral conjuntamente con antagonistas del TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir con infliximab e iniciar tratamiento antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado.

Trastornos hepatobiliares

Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática se deben ser evaluar en cuanto a evidencia de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se debe interrumpir infliximab, y se debe realizar una investigación exhaustiva de la alteración.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en los ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con combinación del tratamiento de etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF α . Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

Administración concomitante de inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones, entre ellas infecciones graves en comparación con los antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

Administración concomitante con otros tratamientos biológicos

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay información suficiente en relación al uso concomitante de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un riesgo incrementado de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cambio entre FAME biológicos

Se debe tener cuidado y los pacientes deben seguir siendo monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. Los pacientes tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

En un grupo de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del ensayo ASPIRE, un porcentaje similar de pacientes en cada grupo de tratamiento (metotrexato más: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o infliximab 6 mg/kg [n = 46]) tuvieron un aumento efectivo de dos veces en los títulos de una vacuna antineumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfirió con las respuestas inmunitarias humorales independientes de células T. Sin embargo, los estudios de la literatura publicada en diversas indicaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) indican que las vacunas de microorganismos inactivados recibidas durante el tratamiento con tratamientos anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmune menor que en pacientes que no reciben tratamiento anti-TNF.

Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos

En pacientes que están recibiendo tratamiento anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos, son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

En lactantes expuestos al infliximab en el útero se ha notificado desenlace mortal, debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG), tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con infliximab.

Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF α que causa el tratamiento anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con infliximab y es positivo para anticuerpos frente ADN de doble hélice, no se debe administrar un tratamiento posterior con infliximab.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos neurológicos

El uso de antagonistas del TNF, entre ellos infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre ellos esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes periféricos, entre ellos el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deben considerar detenidamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio del tratamiento con infliximab. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un riesgo basal incrementado de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de larga duración evolución y de alta actividad, lo que complica la estimación del riesgo.

En un ensayo clínico exploratorio en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo incrementado de neoplasia por tabaquismo importante.

Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con antagonistas del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con anamnesis de tratamiento inmunosupresor amplio o tratamiento prolongado con PUVA.

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias, entre ellas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la postcomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomienda exámenes periódicos de piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo de cáncer de piel.

Un estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional utilizando datos de registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamientos biológicos o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con infliximab, incluso en las mayores de 60 años.

Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo incrementado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado antecedentes previos de displasia o carcinoma de colon se deben someter a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes del tratamiento y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Como no se ha establecido la posibilidad de riesgo incrementado de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, el médico debe considerar detenidamente el riesgo y los beneficios de continuar el tratamiento de los pacientes de forma individualizada.

Insuficiencia cardíaca

Infliximab se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes se deben controlar estrechamente y no se debe continuar el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Reacciones hematológicas

Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica de inmediato si desarrollan signos y síntomas que indiquen discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, cardenales, hemorragia, palidez). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Otros

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera tratamiento quirúrgico durante el tratamiento con infliximab se debe controlar estrechamente en cuanto a infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas.

La falta de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias que indique que infliximab empeore o provoque estenosis fibróticas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años, algunos con un desenlace

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Infecciones

En los ensayos clínicos, las infecciones se han notificado en un mayor porcentaje en pacientes pediátricos en comparación con pacientes adultos.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con infliximab. Los pacientes pediátricos tratados con infliximab pueden recibir de forma concomitante vacunas, excepto vacunas de microorganismos vivos.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Durante la postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio del tratamiento ≤ 18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias. Como neoplasias raras. Normalmente asociadas con inmunosupresión. No se puede excluir el riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Durante la poscomercialización se han notificado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con antagonistas del TNF, entre ellos infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante con o inmediatamente antes de un antagonista del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte se notificaron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab se debe considerar detenidamente. El riesgo de desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab no se puede excluir.

Contenido de sodio

Remsima contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, Remsima se diluye en solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas controladas en sodio.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 en 10 personas)

- Dolor de estómago, sentirse enfermo
- Infecciones virales tales como herpes o gripe
- Infecciones respiratorias superiores tales como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efectos secundarios debido a una infusión
- Dolor.

Efectos secundarios comunes (pueden afectar hasta 1 en 10 personas)

- Cambios en cómo trabaja su hígado, aumento en las enzimas del hígado (mostradas en las pruebas de sangre)

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Infecciones de pulmones o pecho tales como bronquitis o neumonía
- Respiración dificultosa o dolorosa, dolor de pecho
- Sangramiento en el estómago o intestino, diarrea, indigestión, acidez estomacal, estreñimiento
- Erupción tipo Nettle (ronchas), erupción comezón cutánea o piel seca
- Problemas de balance o sentirse mareado
- Fiebre, sudoración aumentada
- Problemas de circulación tales como presión baja o elevada
- Moretones, vaporones o hemorragia nasal, piel caliente, roja (enrojecimiento)
- Sentirse cansado o débil
- Infecciones bacterianas tales como envenenamiento de la sangre, abscesos o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre tales como anemia o bajo conteo de glóbulos blancos
- Ganglios linfáticos hinchados
- Depresión, problemas de sueño
- Problemas de la vista, incluyendo ojos rojos e infecciones
- Latidos del corazón rápidos (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección en el tracto urinario
- Psoriasis, problemas de piel tales como eczema y pérdida de cabello
- Reacciones en el sitio de la inyección tales como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, una acumulación de líquido debajo de la piel causando inflamación
- Sensación de adormecimiento o tener una sensación de cosquilleo.

Efectos secundarios no comunes (pueden afectar hasta 1 en 100 personas)

- Falta de suministro de sangre, hinchazón de una vena
- Problemas de piel tales como ampollas, verrugas, coloración de la piel anormal o pigmentación, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas severas (ej. anafilaxis), un trastorno en el sistema inmune llamado lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que toman más tiempo para sanar
- Hinchazón del hígado (hepatitis) o daños de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas de la vista incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados
- Insuficiencia cardíaca nueva o empeorada, pulso lento
- Desmayos
- Convulsiones, problemas nerviosos
- Un orificio en el intestino o la obstrucción del intestino, dolor de estómago o calambres
- Hinchazón del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones fúngicas tales como infección de levadura
- Problemas de pulmón (tal como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infección de riñones
- Conteo de plaquetas bajo, muchos glóbulos blancos
- Infecciones de la vagina.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 en 1,000 personas)

- Un tipo de cáncer de la sangre (linfoma)
- Su sangre no suministra suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación tal como estrechamiento de un vaso sanguíneo

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis)
 - Infecciones debido a un debilitamiento del sistema inmune
 - Infección de Hepatitis B, cuando usted ha tenido hepatitis B en el pasado
 - Hinchazón o crecimiento de tejido anormal
 - Hinchazón de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
 - Trastornos inmunes que pueden afectar los pulmones, nódulos en la piel y linfáticos (tal como sarcoidosis)
 - Pérdida de interés o emoción
 - Problemas serios en la piel tales como necrólisis epidermal tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de piel tal como forúnculos
 - Trastornos del sistema nervioso serios tales como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
 - Líquido en el revestimiento del corazón (derrame pericárdico)
 - Problemas de pulmón serios (tal como enfermedad de pulmón intersticial).
- Otros efectos secundarios (la frecuencia es desconocida)
- Cáncer en niños y en adultos
 - Un cáncer de la sangre raro que afecta la mayoría de las personas jóvenes (linfoma de células T hepatosplénica)
 - Falla del hígado.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente al infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente al infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otros tratamientos biológicos utilizados para tratar las mismas enfermedades que infliximab, entre ellos anakinra y abatacept.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y infliximab. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos al infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y infliximab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Remsima se debe de iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades intestinales inflamatorias, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima se debe administrar por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima se deben administrar por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier problema relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Remsima se deben optimizar otros tratamientos concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores.

Posología

Adultos (≥ 18 años)

Artritis reumatoide

3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas.

Remsima se debe administrar concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave

5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o
- Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

Enfermedad de Crohn activa, fistulizante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son:

- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o
- Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

Colitis ulcerosa

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas.

Los datos disponibles indican que la respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, con tres dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo.

Espondilitis anquilosante

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 dosis), no se debe administrar ningún tratamiento adicional con infliximab.

Artritis psoriásica

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.

Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide

Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar dentro de las 16 semanas después de la última perfusión. En los ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad retardada y se han producido después de intervalos libres de infliximab menores de 1 año. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

Readministración en colitis ulcerosa

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas.

Readministración en espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Readministración en artritis psoriásica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas

Readministración en psoriasis

La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Infliximab no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido en las primeras 10 semanas de tratamiento.

Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar detenidamente continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Colitis ulcerosa (6 a 17 años)

5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no justifican un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido en las primeras 8 semanas de tratamiento.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de infliximab en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años.

Psoriasis

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante

No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Artritis reumatoide juvenil

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de infliximab en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Infliximab se debe administrar por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre infliximab se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, se puede tratar previamente a los pacientes, por ejemplo, con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión.

Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos

En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de infliximab (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se produce una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010278 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191197321
- Tarjeta de Alerta para el paciente allegado mediante radicado No. 20191197321
- Ficha Técnica del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 20191197321

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

3.6.17. ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20059178
Radicado : 20191228749 / 20191251966 / 20201240467
Fecha : 15/12/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada vial tiene 150mg de Canakinumab

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Ilaris (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia d (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colchicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)
Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales eventos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir

Acta No. 14 de 2021 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas atribuibles al tratamiento con canakinumab, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2600 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 480 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.



Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los eventos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

Ácido úrico

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con Ilaris. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, no se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota artrítica.

Triglicéridos

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con Ilaris comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos $> 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con Ilaris y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron ILARIS en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con ILARIS recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 1 se muestran los datos de toxicidad de ILARIS comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 **Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)**

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF combinados		Frecuencia
	ILARIS N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infección (p. ej., rino faringitis , sinusitis, infección [v írica] de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ó tica, gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal, etc.)	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Recuento disminuido de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente
¹ Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.			
² Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.			
³ Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.			

Infecciones e infestaciones
Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Pacientes pediátricos
Entre los pacientes tratados con ILARIS, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la tolerabilidad de ILARIS entre los pacientes pediátricos y la población general.

Enfermedad de SJIA
En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y <16 años, 21 tenían entre 16 y <18 años y 10 tenían entre 18 y <20 años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 **Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos ~~pivotal~~ de pacientes con SJIA**

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N = 177 n (%)	Ilaris N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)	Ilaris N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rinofaringitis , infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leves	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderadas	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

Anomalías de laboratorio (SJIA)

Hematología

Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 pacientes (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. Se apreció un caso de CAN $<0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($<LIN$ y $>75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 pacientes (el 6,3%) tratados con Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo.

Aminotransferasas hepáticas

ALT/AST

Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) $>3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes (el 4,1%) tratados con Ilaris y 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica

El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento



con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Acta No. 14 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años

SJIA

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012965 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Información para prescribir versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20201240467

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20191102090
Fecha : 11/03/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto de la información medico-científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: El interesado da respuesta al llamado de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora a la revisión de oficio en la que justifica la utilidad de *“Toxina de Clostridium Botulinum Tipo A”* en la indicación *“alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional”*, por lo que recomienda su aprobación y da por culminado el llamado a la revisión de oficio.

3.7.2. PRODUCTO BIOLÓGICO POR RUTA ABREVIADA

Radicado : 20211091853 / 20211086714
Fecha : 11/05/2021
Interesado : José Fernández de la Hoz

Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora resolver las siguientes inquietudes con respecto al producto en referencia:

1.

Para el registro sanitario de un producto Biológico ¿se requieren estudios fase 3 o basta con presentar estudios in-vitro?
2.

¿Es necesario presentar estudios clínicos para un producto biológico por ruta abreviada?

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

Siendo las 16:00 del día 16 de julio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ

Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO

Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO

Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO

Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL

Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ

Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.

Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA

Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA

Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA

Miembro SEMNNIMB

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO

Director Técnico de Medicamentos y

Productos Biológicos

Presidente SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO

ARGUELLES

Secretario SEMNNIMB