

Contenido	
ACTA No. 03 DE 2025 Tercera parte	3
ORDEN DEL DÍA	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	3
3.4. Modificación de indicaciones	4
3.4.1. Medicamentos de síntesis	4
3.4.1.1 BRIVIACT® 10 mg	4
3.4.1.2 BRIVIACT® 10 mg/mL solución oral	5
3.4.1.3 BRIVIACT® 10 mg/mL solución inyectable para perfusión	7
3.4.1.4 BRIVIACT® 25 mg comprimidos recubiertos	8
3.4.1.5 BRIVIACT® 50 mg comprimidos recubiertos	10
3.4.1.6 BRIVIACT® 100 mg comprimidos recubiertos	11
3.4.1.7 LYNPARZA® 100 mg	12
3.4.1.8 LYNPARZA® 150 mg	16
3.4.1.9 FORXIGA® 10 mg comprimidos recubiertos E	20
3.4.1.10. TOLAK® E 300/200	38
3.4.1.11. CANNEPI® SOLUCIÓN ORAL	72
3.4.1.12 DICYNONE® AMPOLLAS 250 MG	73
3.4.1.13. SPINRAZA®12MG SOLUCIÓN INYECTABLE	77
3.4.2 Medicamentos biológicos	79
3.4.2.1 BOTOX® 100	79
3.4.2.2. BOTOX® BTX-A® 50	100
3.4.2.3. BOTOX® 200 U	120
3.4.2.4 DARZALEX® SC 120 mg/mL solución inyectable	139
3.4.2.5. DARZALEX® SC 120 mg/mL	162
3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	189
3.5.1. RYBELSUS® 3 mg TABLETAS	189
3.5.2. RYBELSUS® 7 mg TABLETAS	196
3.5.3. RYBELSUS® 14 mg TABLETAS	203
3.5.4. STRENSIQ® 100 mg/mL Solución inyectable	210
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	218
3.6.1 ALDURAZYME®	218
3.6.2 NOVOSEVEN® RT 2 mg	226
3.6.3 NOVOSEVEN® RT 1 mg	237
3.6.4 GLUCAGEN® 1 mg	248
3.6.5 LACTEOL® FORT 170 mg cápsulas	256
3.6.6 LACTEOL® FORT sobres	259
3.6.7 ERITROMAX® 4000 U.I./mL	262
3.6.8 NPLATE® 250 mcg	266
3.8. ACLARACIONES	286

3.8.1	BILIO-TEC® ÁCIDO N-(2,4,5 TRIMETILFENILCARBAMOILMETIL) IMINODIACÉTICO (MEBROFENIN) 40MG POLVO LIOFILIZADO	286
3.9.	UNIRS	287
3.9.1.	MITOMICINA C	287
3.9.2.	GLUCONATO DE CLORHEXIDINA	290
3.9.3.	FLUCONAZOL	291
3.9.4.	FLUCONAZOL	293
3.9.5.	ASFOTASA ALFA	294
3.9.6.	VORICONAZOL	297
3.9.7.	IMATINIB.....	300
3.9.8.	INSULINA HUMANA DNA RECOMBINANTE.....	309
3.9.9.	VANCOMICINA	313
3.9.10.	ACIDO MICOFENÓLICO.....	319
3.9.11.	ÁCIDO MICOFENÓLICO.....	331
3.9.12.	AMIKACINA.....	346
3.9.13.	TACROLIMUS.....	352

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 03 DE 2025 Tercera parte

**SESIÓN ORDINARIA DEL 10, 11, 12, 13, 14, 17, 19 Y 20 DE MARZO DE 2025
PRIORIZADOS TRIBUNAL DE CUNDINAMARCA - PARTE 8 Segunda parte**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 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. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**
 - 3.9. UNIRS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.4. Modificación de indicaciones

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 BRIVIACT® 10 mg

Expediente : 20113129
Radicado : 20221255191 / 20241095880
Fecha : 22/04/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001802 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión "Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024" allegado mediante radicado 20241095880

- Inserto para el paciente versión "Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024" allegado mediante radicado 20241095880

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255191 / 20241095880 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024001802 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNMB, numeral 3.4.1.4, para el principio activo Brivaracetam 10 mg tableta (Briviact®); Así mismo, solicita aprobación de información para prescribir e inserto versión "Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024" allegados mediante Radicado 20241095880

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

"Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores."

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó *"...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional."*

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.2 BRIVIACT® 10 mg/mL solución oral

Expediente : 20149186
Radicado : 20221255215 / 20241095895
Fecha : 22/04/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 ml contiene 1000 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003242 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNMB, numeral 3.4.1.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095895
- Inserto para el paciente, versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) + CCDS v5.0 PR316640 marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095895

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255215 / 20241095895 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024003242 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNMB, numeral 3.4.1.5, para el principio activo Brivaracetam 10 mg/mL solución oral (Briviact®); Así mismo, solicita información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241095895 y el inserto para el paciente, versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) + PR257320 (Sorbitol) + CCDS v5.0 PR316640 marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241095895

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

“Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.”

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó “...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional.”

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.3 BRIVIACT® 10 mg/mL solución inyectable para perfusión

Expediente : 20149188
Radicado : 20221255269 / 20241097997
Fecha : 23/04/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 5 ml de solución inyectable contiene 50 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003245 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión ““Brivaracetam CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) Marzo 2024” allegado mediante radicado 20241097997
- Inserto para el paciente, versión ““Brivaracetam CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) Marzo 2024” allegado mediante radicado 20241097997

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255269 / 20241097997 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024003245 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, para el principio activo Brivaracetam 50 mg/mL Solución inyectable (Brivact ®); Así mismo, solicita información

Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) Marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241097997 y el inserto para el paciente, versión “Brivaracetam CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) Marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241097997.

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

“Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.”

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó “...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional.”

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.4 BRIVIACT® 25 mg comprimidos recubiertos

Expediente : 20149182
Radicado : 20221255195 / 20241095678
Fecha : 22/04/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 25 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000203 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNMB, numeral 3.4.1.6, con el fin de

dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante radicado mediante radicado 20241095678.
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado mediante radicado 20241095678.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255195 / 20241095678 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024000203 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6, para el principio activo Brivaracetam 25 mg Comprimido recubierto (Briviact®); Así mismo, solicita Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante Radicado mediante Radicado 20241095678 y el inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante Radicado mediante Radicado 20241095678.

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

“Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.”

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó ***“...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional.”***

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.5 BRIVIACT® 50 mg comprimidos recubiertos

Expediente : 20149183
Radicado : 20221255198 / 20241095885
Fecha : 22/04/2022
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 50 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000200 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante radicado 20241095885
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095885

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255198 / 20241095885 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024000200 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8, para el principio activo Brivaracetam 50 mg Comprimido recubierto (Briviact®); Así mismo, solicita Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante Radicado 20241095885 y el inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241095885.

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

“Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.”

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó ***“...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional.”***

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.6 BRIVIACT® 100 mg comprimidos recubiertos

Expediente : 20149185
Radicado : 20221255200 / 20241095890
Fecha : 22/04/2024
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de Brivaracetam

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: (Del Registro)

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000198 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante radicado 20241095890.
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095890.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255200 / 20241095890 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024000198 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.9, para el principio activo Brivaracetam 100 mg Comprimido recubierto (Briviact®); Así mismo, solicita Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegada mediante Radicado 20241095890 y el inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241095890.

El interesado en su respuesta manifiesta que de acuerdo con el concepto emitido por la Comisión Revisora y el requerimiento emitido por el titular del Registro Sanitario ha tomado la decisión de desistir únicamente de la indicación del producto como agente de monoterapia en los dos grupos propuestos, tanto adultos como pediátricos.

En su lugar, comedidamente solicitamos a su Despacho continúe el trámite de esta solicitud únicamente en el sentido de evaluar la indicación aquí descrita:

“Briviact está indicado como Terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.”

Para la ampliación de grupo etario la Sala conceptuó “...para sustentar la ampliación de grupo etario la justificación se basa en un estudio farmacocinético y extrapolaciones, así como de seguimiento de seguridad en el grupo de entre 4 y 16 años, Por lo anterior, la Sala solicita al interesado información clínica adicional.”

El interesado no allega nueva información clínica para el grupo etario solicitado por lo que la Sala recomienda negar la nueva indicación, asimismo las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia.

3.4.1.7 LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20221264011 / 20241061648
Fecha : 13/03/2024

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento 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.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001799 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-005043640 v1.0 allegada mediante radicado 20221264011
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024001799 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones, precauciones y advertencias, dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto versión Doc ID-005043640 v5.0 allegado mediante radicado 20241061648 y de información para prescribir (IPP) clave 1-2024 Doc ID-004917557 v7.0 allegada mediante radicado 20241061648, para el medicamento Lynparza® 100 mg, principio activo Olaparib, en la indicación: *“olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con la presentación de información clínica adicional, incluyendo mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03732820 (PROpel), que permita confirmar el posible efecto en SG sugerido por los resultados preliminares de este estudio y disminuir la incertidumbre en relación con eventos adversos, en particular los relacionados con embolismo pulmonar, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda y neumonitis y su efecto en las evaluaciones de calidad de vida. Incluir en la IPP únicamente las indicaciones aprobadas a la fecha, adicionar en precauciones y advertencias información relacionada con hepatotoxicidad, en embarazo y lactancia información relacionada con anticonceptivos y toxicidad reproductiva, en reacciones adversas información relacionada con eventos tromboembólicos venosos, así como en el inserto, adicionar información relacionada con precauciones y advertencias.

El interesado allega el análisis final de SG para el estudio NCT03732820 (PROpel - D081SC00001), el cual se basa en la fecha de corte de los datos clínicos del 12 de octubre de 2022 (DCO3: 12 October 2022), donde se habían producido 496 eventos de SLPr (62.3% de madurez) y 381 eventos de SG (47.9% de madurez) en 796 pacientes, con aproximadamente 36.5 meses de seguimiento en el conjunto de análisis completo (FAS).

La proporción de eventos de SG en el brazo olaparib+abiraterona fue del 44.1% y en el brazo placebo+abiraterona fue del 51.6%, con un HR = 0.81 (IC 95%: 0.67 – 1.00; p = 0.0544).

Con respecto a calidad de vida, no hubo un detrimento general en las puntuaciones de FACT-P total, a excepción de la subescala de Bienestar Físico, que favoreció al brazo placebo+abiraterona; y en las puntuaciones del BPI-SF (peor dolor, intensidad del dolor e interferencia del dolor) no mostró diferencias generales entre el brazo de olaparib+abiraterona y el brazo de placebo+abiraterona durante el periodo de tratamiento.

Con respecto a la seguridad, una mayor proporción de pacientes permaneció en tratamiento en el brazo olaparib+abiraterona a los 36 meses (16.1% con olaparib, 17.8% con abiraterona) que en el brazo placebo+abiraterona (14.6% con placebo, 14.9% con abiraterona). Los tres eventos adversos más frecuentes en el grupo olaparib+abiraterona fueron anemia, náuseas y fatiga. Se notificaron EA de Grado ≥ 3 en el 55.8% de los pacientes tratados con olaparib+abiraterona frente al 43.2% tratados con placebo+abiraterona. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo olaparib+abiraterona fueron anemia (16.1%) y embolia pulmonar (7.3%); los más frecuentes en el grupo placebo+abiraterona fueron hipertensión (4.5%) y anemia (3.3%). Se notificó un caso adicional de síndrome mielodisplásico (SMD) en el grupo olaparib+abiraterona (en total 3 casos versus 0 en el grupo placebo); y se notificaron nuevos tumores malignos primarios en 18 pacientes (4.5%) del grupo olaparib+abiraterona y en 14 pacientes (3.5%) del grupo placebo+abiraterona. La mayoría de las muertes se notificaron como debidas únicamente a la enfermedad investigada (72.2% frente a 79.0%, para los brazos olaparib+abiraterona y placebo+abiraterona, respectivamente). Se notificaron 13 nuevos EA con desenlace mortal (10 en el grupo olaparib+abiraterona y 3 en el grupo placebo+abiraterona).

La Sala considera que la evidencia clínica (análisis final de sobrevida global del estudio PROpel) confirma que olaparib adicionado a abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración produce un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de progresión radiológica, no alcanza diferencia estadísticamente significativa para una modesta diferencia en sobrevida global, no afecta la mayoría de evaluación de calidad de vida a excepción a la subescala de bienestar físico que favoreció al brazo de placebo + abiraterona y produce una mayor cantidad de eventos adversos serios. Con base en lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia en la indicación solicitada.

Dado que el interesado no controvierte la inclusión en la información para prescribir y en el inserto de los textos recomendados por la Sala en Acta No. 14 de 2023 SEMNMB, numeral 3.4.1.10., estos deben mantenerse.

Asimismo, le recuerda que las indicaciones aprobadas para el principio activo olaparib (Lynparza®) son:

Indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento 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.

Olaparib (lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

La Sala aclara que la indicación: *“El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratados previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante”* se encuentra negada de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2024 SEMNNMB numeral 3.4.1.7.

3.4.1.8 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20221264016 / 20241062248
Fecha : 14/03/2024
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento 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.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001799 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

- Inserto Versión Doc ID-005043640 v1.0 allegada mediante radicado 20221264011
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024000208 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones, precauciones y advertencias, dosificación / grupo etario, reacciones adversas y aprobación de inserto versión Doc ID-005043640 v5.0 allegado mediante Radicado 20241062248 y de información para prescribir (IPP) clave 1-2024 Doc ID-004917557 v7.0 allegada mediante Radicado 20241062248, para el medicamento Lynparza® 150 mg, principio activo Olaparib, en la indicación: *“olaparib en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para: El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración”*.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con la presentación de información clínica adicional, incluyendo mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03732820 (PROpel), que permita confirmar el posible efecto en SG sugerido por los resultados preliminares de este estudio y disminuir la incertidumbre en relación con eventos adversos, en particular los relacionados con embolismo pulmonar, síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda y neumonitis y su efecto en las evaluaciones de calidad de vida. Incluir en la IPP únicamente las indicaciones aprobadas a la fecha, adicionar en precauciones y advertencias información relacionada con hepatotoxicidad, en embarazo y lactancia información relacionada con anticonceptivos y toxicidad reproductiva, en reacciones adversas información relacionada con eventos tromboembólicos venosos, así como en el inserto, adicionar información relacionada con precauciones y advertencias.

El interesado allega el análisis final de SG para el estudio NCT03732820 (PROpel - D081SC00001), el cual se basa en la fecha de corte de los datos clínicos del 12 de octubre de 2022 (DCO3: 12 October 2022), donde se habían producido 496 eventos de SLPr (62.3% de madurez) y 381 eventos de SG (47.9% de madurez) en 796 pacientes, con aproximadamente 36.5 meses de seguimiento en el conjunto de análisis completo (FAS). La proporción de eventos de SG en el brazo olaparib+abiraterona fue del 44.1% y en el brazo placebo+abiraterona fue del 51.6%, con un HR = 0.81 (IC 95%: 0.67 – 1.00; p = 0.0544).

Con respecto a calidad de vida, no hubo un detrimento general en las puntuaciones de FACT-P total, a excepción de la subescala de Bienestar Físico, que favoreció al brazo placebo+abiraterona; y en las puntuaciones del BPI-SF (peor dolor, intensidad del dolor e interferencia del dolor) no mostró diferencias generales entre el brazo de olaparib+abiraterona y el brazo de placebo+abiraterona durante el periodo de tratamiento.

Con respecto a la seguridad, una mayor proporción de pacientes permaneció en tratamiento en el brazo olaparib+abiraterona a los 36 meses (16.1% con olaparib, 17.8%

con abiraterona) que en el brazo placebo+abiraterona (14.6% con placebo, 14.9% con abiraterona). Los tres eventos adversos más frecuentes en el grupo olaparib+abiraterona fueron anemia, náuseas y fatiga. Se notificaron EA de Grado ≥ 3 en el 55.8% de los pacientes tratados con olaparib+abiraterona frente al 43.2% tratados con placebo+abiraterona. Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes en el grupo olaparib+abiraterona fueron anemia (16.1%) y embolia pulmonar (7.3%); los más frecuentes en el grupo placebo+abiraterona fueron hipertensión (4.5%) y anemia (3.3%). Se notificó un caso adicional de síndrome mielodisplásico (SMD) en el grupo olaparib+abiraterona (en total 3 casos versus 0 en el grupo placebo); y se notificaron nuevos tumores malignos primarios en 18 pacientes (4.5%) del grupo olaparib+abiraterona y en 14 pacientes (3.5%) del grupo placebo+abiraterona. La mayoría de las muertes se notificaron como debidas únicamente a la enfermedad investigada (72.2% frente a 79.0%, para los brazos olaparib+abiraterona y placebo+abiraterona, respectivamente). Se notificaron 13 nuevos EA con desenlace mortal (10 en el grupo olaparib+abiraterona y 3 en el grupo placebo+abiraterona).

La Sala considera que la evidencia clínica (análisis final de sobrevida global del estudio PROpel) confirma que olaparib adicionado a abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración produce un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de progresión radiológica, no alcanza diferencia estadísticamente significativa para una modesta diferencia en sobrevida global, no afecta la mayoría de evaluación de calidad de vida a excepción a la subescala de bienestar físico que favoreció al brazo de placebo + abiraterona y produce una mayor cantidad de eventos adversos serios. Con base en lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia en la indicación solicitada.

Dado que el interesado no controvierte la inclusión en la información para prescribir y en el inserto de los textos recomendados por la Sala en Acta No. 14 de 2023 SEMNMB, numeral 3.4.1.11., estos deben mantenerse. Asimismo, le recuerda que las indicaciones aprobadas para el principio activo olaparib (Lynparza®) son:

Indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento 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.

Olaparib (lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

Olaparib (lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

La Sala aclara que la indicación: *“El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratados previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante”* se encuentra negada de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.8.

3.4.1.9 FORXIGA® 10 mg comprimidos recubiertos E

Expediente : 20067183
Radicado : 20221265400 / 20241125814
Fecha : 23/05/2024
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® está indicado como:

Omonoterapia: FORXIGA® Está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

Adición al tratamiento con otros fármacos: forxiga® 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.

Para los resultados de los estudios con respecto a la combinación de terapias, efectos en el control glucémico, acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas.

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.

Enfermedad renal crónica

Forxiga® está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024003243 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Profesional Clave 1-2024 allegado mediante radicado 20241125814
- IPP Clave 1-2024 Doc ID-004009449 v5.0 allegado mediante radicado 20241125814

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221265400 / 20241125814 se presenta respuesta al Auto No. 2024003243 emitido con base en Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12 para dapagliflozina (Forxiga®) 10 mg comprimidos recubiertos, en la que se recomendó solicitar al interesado explicar “...por qué en el estudio NCT03619213 (DELIVER) se permitió el ingreso de pacientes con

antecedente fracción de eyección menor o igual al 40%”, presentar “análisis comparativos entre el producto de la referencia y el brazo placebo sobre el cambio en los niveles de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) y el cambio y los valores de presiones auriculares” e incluir algunos textos en el apartado de advertencias y precauciones.

En la respuesta el interesado argumenta que el estudio NCT03619213 (DELIVER) incluyó pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección mejorada (antes de tratamiento FE <40%, pero mejoraron a mayor de 40% al momento de tamizaje). Presenta análisis que sugiere efecto similar en quienes previamente FE < 40% vs > 40%.

Informa que la variable compuesta se eligió siguiendo guías internacionales; resalta que la indicación en falla cardíaca es complementaria en pacientes que reciben el estándar de tratamiento y persisten sintomáticos. Informa que se presentó análisis conjunto (con datos individuales de pacientes) de estudio DELIVER y DAPA-HF que muestra efecto en subcomponentes de variable compuesta y que el análisis no sugiere interacción entre efecto y fracción de eyección.

Explica que en el diseño del estudio DELIVER no se consideró medir péptido atrial natriurético (PAN), solo en línea de base, por tanto, no pueden presentar análisis del efecto de dapagliflozina en dicha variable según fracción de eyección; presentan análisis de estudio DAPA-MODA en el que se evidenció que dapagliflozina disminuye niveles del PAN. Presenta análisis de efectos según PAN en línea de base en DELIVER, que no sugiere interacción, señalan que el efecto parece mayor a mayor nivel basal de PAN.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

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,

que vengan siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica

FORXIGA® está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia renal

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 mL/min.

La eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina depende de la función renal, y esta se reduce en pacientes con TFG < 45 mL/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 mL/min), una mayor proporción de pacientes tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en estudios 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 y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis que puede dar lugar a un ligero descenso de la presión arterial observado en los estudios clínicos. 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.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ejemplo, enfermedades gastrointestinales), 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

Los inhibidores del cotransportador de sodio glucosa 2 (SGLT2) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de CAD. Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ej., pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con cuadros que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

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.

Antes de iniciar dapagliflozina, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado.

Se han notificado casos raros de CAD, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del 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 en los que se sospeche o diagnostique CAD, se debe interrumpir el tratamiento con dapagliflozina de inmediato.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con el inhibidor del SGLT2 en pacientes que experimenten CAD durante el tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se identifique otro factor bien definido que lo desencadenara y se haya resuelto.

En los estudios en diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, la CAD fue notificada con frecuencia categoría "frecuente".

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

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.

Insuficiencia cardíaca

Existe experiencia limitada con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Enfermedad renal crónica

No hay experiencia con dapagliflozina en el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes que no presentan albuminuria. Los pacientes con albuminuria podrían beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

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 la diabetes mellitus tipo 2 con inhibidores SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes 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.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados con placebo, con 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (estudio DECLARE), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo medio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), se trató a 2.368 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG_e ≥ 30 mL/min/1,73 m². En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 40 % (DELIVER), 3126 pacientes fueron tratados con dapagliflozina 10 mg y 3127 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con TFG_e ≥ 25 mL/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), se trató a 2.149 pacientes con dapagliflozina 10 mg y a 2.149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y sin diabetes, con TFG_e ≥ 25 a ≤ 75 mL/min/1,73 m², y albuminuria (cociente de albúmina/creatinina en orina [CACo] ≥ 200 y ≤ 5.000 mg/g). El tratamiento se continuaba si la TFG_e disminuía a niveles por debajo de 25 mL/min/1,73 m².

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y en la experiencia poscomercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes[*]	Poco frecuentes[*]	Raros	Muy raros
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareos			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción ⁱ			Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor de espalda [*]			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		Nefritis tubulointersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{g,h} Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

- ^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.
- ^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.
- ^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.
- ^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.
- ^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
- ^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
- ^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a 0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4

- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
- ^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.
- ^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, un paciente ($< 0,1\%$) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que llevaron a interrupciones debido a infección genital en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos

adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio de DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momento antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de

hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se informaron eventos importantes de hipoglucemia en 6 (0,2 %) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2 %) en el grupo de placebo. Solo se observaron eventos importantes de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFGe < 60 mL/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves de depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFGe inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de

32

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

depleción de volumen fue de 35 (1,1 %) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0 %) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos que sugerían depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas que sugerían depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con un tiempo de exposición media de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DELIVER, se informaron eventos de CAD en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente. En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo. Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con

acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3 %) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2 %) en el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4 %) pacientes con acontecimientos adversos que llevaron a discontinuaciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3 %) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFG_e $\geq$ 60 mL/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFG_e $\geq$ 30 y < 60 mL/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de $\leq$ 44 micromoles/L ($\leq$ 0,5 mg/dL) desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFG_e menor de 60 mL/min/1,73 m²), la TFG_e disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG_e media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG_e media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En los estudios DAPA-HF y DELIVER, la TFG_e disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. En DAPA-HF, la disminución inicial de la TFG_e media fue de -4,3 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 mL/min/1,73 m² en

el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 mL/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 mL/min/1,73 m² para placebo. En DELIVER, la disminución de la TFG_e media al mes fue de -3,7 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,4 mL/min/1,73 m² en el grupo de placebo. A los 24 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -4,2 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -3,2 mL/min/1,73 m² en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFG_e disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFG_e media fue de -4,0 mL/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 mL/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 mL/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 mL/min/1,73 m² para placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la monitorización continua del equilibrio riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina se produce principalmente vía glucuronoconjugación mediada por la UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios in vitro, la dapagliflozina no fue inhibidor del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por consiguiente, no se espera que la dapagliflozina altere el aclaramiento metabólico de los fármacos que se administren simultáneamente y que sean metabolizados por estas enzimas.

Efecto de otros medicamentos sobre dapagliflozina

En los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de la dapagliflozina no se ve alterada por la metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán o simvastatina.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de varios transportadores activos y enzimas metabolizadoras), se observó una disminución del 22% en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera ningún efecto clínicamente significativo con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

Después de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor del UGT1A9), se observó un aumento del 55% en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa de 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Efecto de la dapagliflozina sobre otros medicamentos

La dapagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración sérica de litio debe controlarse con más frecuencia después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Remita al paciente al médico que le recetó litio para controlar la concentración sérica de litio.

Los estudios de interacción realizados en sujetos sanos, usando principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (sustrato de P-gp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de la CYP2C9), ni los efectos anticoagulantes de la warfarina medidos por el INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un aumento del 19% del AUC de la simvastatina y un 31% del AUC del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

Ensayo de interferencia con 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda la monitorización del control glucémico con el ensayo de 1,5-AG, ya que las medidas del 1,5-AG no son fiables en la evaluación del control glucémico de pacientes que toman inhibidores de la SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorizar el control glucémico.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Falla cardíaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Poblaciones especiales

-Insuficiencia renal

No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Debido a la experiencia limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con TFG < 25 mL/min.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de dapagliflozina se reduce cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 45 mL/min y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, si la TFG cae por debajo de 45 mL/min, se debe considerar un tratamiento adicional para disminuir la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 si se necesita un control glucémico mayor.

-Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

-Edad avanzada (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad.

-Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños y adolescentes (pacientes entre 0 y 18 años). No hay datos disponibles.

Método de administración

FORXIGA® puede tomarse por vía oral una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse enteros.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Profesional Clave 1-2024 y la información para prescribir Clave 1-2024 Doc ID-004009449 v5.0 allegados mediante Radicado 20241125814.

3.4.1.10. TOLAK® E 300/200

Expediente : 20055566
Radicado : 20221285121 / 20241200472
Fecha : 08/08/2024
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg, y Emtricitabina 200 mg

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Tabletas Recubiertas

Indicaciones: (Del Registro)

Es un medicamento combinado fijo de emtricitabina y tenofovir, indicado en terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024007459 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 02 de agosto 2024 allegado mediante radicado 20241200472
- IPP Versión 01 de diciembre 2022 allegado mediante radicado 20221285121

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221285121/20241200472 referente al producto Tolak® E 300/200 correspondiente a tableta recubierta que contiene la asociación de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg y emtricitabina 200 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que el interesado responde Auto de requerimiento No. 2024007459 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB.

El requerimiento se orientó a que el titular aportara información clínica que sustentara la modificación de indicación y posologías propuestas. Aunque también había solicitado modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones, así como la aprobación de Inserto Versión 02 de agosto 2024 allegado mediante Radicado 20241200472 e información para prescribir -IPP Versión 01 de diciembre 2022 allegado mediante Radicado 20221285121.

La nueva indicación solicitada por el interesado es: "Asociación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir está indicado en: Asociado con otros antirretrovirales para el tratamiento de infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1). Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección. El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad".

La Sala encuentra que la indicación solicitada ya fue aprobada para la asociación de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg y emtricitabina 200 mg, por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información así:

Indicaciones:

- Se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o los inhibidores de proteasas) para el tratamiento de la Infección por VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años.
- Profilaxis pre exposición (PREP): Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.
- Profilaxis post exposición (PEP): Está indicado en pacientes mayores de 12 años con exposición de riesgo al VIH asociado con otros antirretrovirales. Debe emplearse solamente en situaciones de emergencia. Adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección, el uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

39

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

Se recomienda una tableta de TOLAK E® 300/200 tabletas una vez al día.

Si se omite una dosis de TOLAK E® 300/200, se debe tomar la dosis lo antes posible en el plazo de 12 horas desde la hora habitual de administración y se debe continuar con la pauta habitual de administración. Si se omite una dosis de TOLAK E® 300/200, han pasado más de 12 horas desde la hora habitual o es casi la hora de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis omitida y se debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si se vomita en el plazo de 1 hora después de tomar TOLAK E® 300/200 se debe tomar otra tableta. Si se vomita más de 1 hora después de la toma, no se debe tomar una segunda dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: Emtricitabina y tenofovir se eliminan mediante excreción renal y la exposición a emtricitabina y tenofovir aumenta en individuos con disfunción renal.

Adultos con insuficiencia renal: Emtricitabina y tenofovir solo debe utilizarse en los individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) < 80 ml/min si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Ver Tabla 1.

Tabla 1: Recomendaciones de administración en adultos con insuficiencia renal

	Tratamiento de la infección por VIH-1	Profilaxis pre-exposición
Insuficiencia renal leve (CrCl 50-80 ml/min)	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día.	Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día en individuos no infectados por VIH-1 con CrCl 60-80 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes no infectados por VIH-1 con CrCl < 60 ml/min, ya que no se ha estudiado en esta población.
Insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 ml/min)	Se recomienda la administración cada 48 horas, según la modelización de datos farmacocinéticos para emtricitabina y tenofovir disoproxil obtenidos tras la administración de una dosis única en sujetos no infectados por VIH con diferentes grados de insuficiencia renal.	No se recomienda en esta población.
Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis	No se recomienda ya que no se puede conseguir una adecuada reducción de dosis con el comprimido de combinación.	No se recomienda en esta población.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso en personas menores de 18 años con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina y tenofovir en niños menores de 12 años.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Tolak E solamente puede ayudar a reducir el riesgo de contraer VIH antes de que esté infectado.

Cuando el medicamento se usa para reducir el riesgo de contraer el VIH, la persona debe estar segura que no está previamente infectado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis.

- Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento.
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal.
- Coadministración con otros productos.
- Pacientes coinfectados por el VIH 1 y el VHB.
- Disminución de la densidad mineral ósea.
- Redistribución de las grasas. - síndrome de reconstitución inmunitaria.
- Fracaso virológico temprano.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: Emtricitabina y tenofovir se eliminan mediante excreción renal y la exposición a emtricitabina y tenofovir aumenta en individuos con disfunción renal.

Adultos con insuficiencia renal: Emtricitabina y tenofovir solo debe utilizarse en los individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl) < 80 ml/min si se considera que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Ver Tabla 1.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso en personas menores de 18 años con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina y tenofovir en niños menores de 12 años

Transmisión de VIH: A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión de VIH por personas infectadas.

Pacientes infectados con cepas de VIH-1 portadoras de mutaciones: Se debe evitar la administración de Emtricitabina y tenofovir en pacientes previamente tratados con tratamiento antirretroviral infectados con cepas de VIH-1 portadoras de la mutación K65R. Estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1: Emtricitabina y tenofovir no siempre es eficaz en la prevención del contagio de VIH-1. Se desconoce el tiempo hasta la aparición de la protección después de comenzar el tratamiento con Emtricitabina y tenofovir.

Solo se debe utilizar Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición como parte de una estrategia general para la prevención de la infección por VIH-1 que incluya el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (por ejemplo, uso correcto y constante del preservativo, conocimiento del estado del VIH-1, realización de pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual)

Riesgo de resistencia con infección por VIH-1 no detectada: Solo se debe utilizar Emtricitabina y tenofovir para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en individuos no infectados por VIH confirmados. Se debe volver a confirmar que los individuos no están infectados por VIH con frecuencia (por ejemplo, al menos cada 3 meses) con una prueba combinada de antígeno/anticuerpo mientras tomen Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición.

Emtricitabina y tenofovir, por sí solo, no constituye una pauta completa para el tratamiento del VIH-1 y han aparecido mutaciones de resistencia del VIH-1 en individuos con infección por VIH-1 no detectada que solo estaban tomando Emtricitabina y tenofovir.

Si aparecen síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha de exposiciones recientes (< 1 mes) al VIH-1, se debe retrasar el uso de Emtricitabina y tenofovir durante al menos un mes y volver a confirmar el estado del VIH-1 antes de iniciar el tratamiento con Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición.

Importancia de la adherencia al tratamiento: La eficacia de Emtricitabina y tenofovir para reducir el riesgo de contraer VIH-1 está estrechamente relacionada con la adherencia al tratamiento, como muestran las concentraciones medibles del fármaco en sangre. Se debe

aconsejar a intervalos frecuentes a los individuos no infectados por VIH-1 que cumplan estrictamente la pauta de administración diaria recomendada de Emtricitabina y tenofovir.

Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B o C: Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica, tratados con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las guías actuales de tratamiento del VIH para un manejo de la infección del VIH en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición en pacientes con VHB o VHC.

En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también las Fichas Técnicas de estos medicamentos. Ver también Uso con ledipasvir y sofosbuvir o sofosbuvir y velpatasvir a continuación.

Tenofovir disoproxilo está indicado para el tratamiento del VHB y emtricitabina ha mostrado actividad frente a VHB en estudios farmacodinámicos, pero no se han establecido específicamente la seguridad y la eficacia de Emtricitabina y tenofovir en pacientes con infección crónica por VHB.

El abandono del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en pacientes infectados por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En pacientes infectados por VHB que abandonen el tratamiento con Emtricitabina y tenofovir hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. En caso de considerarse adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B. No se recomienda abandonar el tratamiento en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Enfermedad hepática: No se han establecido la seguridad y eficacia de Emtricitabina y tenofovir en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. La farmacocinética de tenofovir se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática y no se requiere ajuste de dosis. La farmacocinética de emtricitabina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Tomando como base el metabolismo hepático mínimo y la vía de eliminación renal de emtricitabina, es poco probable que se requiera un ajuste de dosis de Emtricitabina y tenofovir en pacientes que presentan insuficiencia hepática.

Los pacientes infectados por VIH-1 con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen mayor frecuencia de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con

las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Efectos renales y óseos en adultos

Efectos renales: Emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por el riñón mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Con el uso de tenofovir disoproxilo se han notificado fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi).

Monitorización renal: Antes de iniciar Emtricitabina y tenofovir para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para su uso en la profilaxis pre-exposición, se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los individuos.

En los individuos sin factores de riesgo para enfermedad renal se recomienda que se monitoree la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de uso, tras tres meses de uso y cada tres a seis meses a partir de entonces.

En los individuos que presentan riesgo de enfermedad renal es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Control renal en pacientes infectados por VIH-1: Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 50 ml/min en cualquier paciente que reciba Emtricitabina y tenofovir, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en individuos que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

La seguridad renal con Emtricitabina y tenofovir solo se ha estudiado en un número muy limitado de pacientes infectados por VIH-1 con función renal alterada (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min). Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min. Datos limitados de estudios clínicos sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Además, en un estudio clínico de pequeño tamaño, un subgrupo de pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 60 ml/min que recibieron tenofovir disoproxilo en combinación con emtricitabina cada 24 horas, tuvieron una exposición a tenofovir de 2 a 4 veces mayor y un empeoramiento de la función renal. Por tanto, cuando se utiliza Emtricitabina y tenofovir en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min se necesita una valoración cuidadosa del beneficio- riesgo y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada. Además, la respuesta clínica al tratamiento debe ser

cuidadosamente monitorizada en pacientes que reciban Emtricitabina y tenofovir a un intervalo de dosis prolongado. El uso de Emtricitabina y tenofovir no se recomienda en pacientes que presentan insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en pacientes que requieren hemodiálisis, ya que no se pueden conseguir una adecuada reducción de dosis con el comprimido de combinación.

Control renal en la profilaxis pre-exposición: Emtricitabina y tenofovir no se ha estudiado en individuos no infectados por VIH-1 con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min y, por lo tanto, no se recomienda su uso para esta población. Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye < 60 ml/min en cualquier individuo que reciba Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición, la evaluación de la función renal ha de repetirse en la siguiente semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en individuos que presentan una disminución del aclaramiento de creatinina < 60 ml/min o disminución del fosfato sérico $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Efectos óseos:

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez puede contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxil.

Tenofovir disoproxil también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). Si se detectan o hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

Tratamiento de la infección por VIH-1:

En un estudio clínico controlado de 144 semanas (GS-99- 903) que comparaba tenofovir disoproxil con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de una pauta que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxil y las limitaciones de los

datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar pautas de tratamiento alternativas en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Profilaxis pre-exposición

En estudios clínicos de individuos no infectados por VIH-1 se observó una pequeña disminución de la DMO. En un estudio de 498 hombres los cambios medios de la DMO desde el valor basal hasta la semana 24 oscilaron entre - 0,4% y - 1,0% en la cadera, la columna vertebral, el cuello femoral y el trocánter en los hombres que recibieron profilaxis diaria con Emtricitabina y tenofovir (n = 247) frente a placebo (n = 251).

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen dudas asociadas con los efectos renales y óseos a largo plazo de tenofovir disoproxilo durante el tratamiento de la infección por VIH-1 en la población pediátrica y sobre los efectos renales y óseos a largo plazo de Emtricitabina y tenofovir cuando se usa para la profilaxis pre-exposición en adolescentes no infectados. Además, no se puede determinar por completo la reversibilidad de la toxicidad renal tras el abandono de tenofovir disoproxilo para el tratamiento del VIH-1 o el abandono de Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición.

Se recomienda un enfoque multidisciplinar para sopesar la relación beneficio/riesgo del uso de Emtricitabina y tenofovir para el tratamiento de la infección por VIH-1 o para la profilaxis pre-exposición, decidir la supervisión adecuada durante el tratamiento (incluida la decisión de retirar el tratamiento) y considerar caso a caso la necesidad de complementarlo.

Cuando se utilice Emtricitabina y tenofovir para la profilaxis pre-exposición se debe volver a evaluar en cada visita a las personas para determinar si siguen presentando un riesgo alto de infección por VIH-1. Se debe sopesar el riesgo de infección por VIH-1 frente a los posibles efectos renales y óseos con el uso de Emtricitabina y tenofovir a largo plazo.

Efectos renales

Se han notificado reacciones adversas renales compatibles con tubulopatía renal proximal en pacientes pediátricos infectados por VIH-1 de 2 a < 12 años en el estudio clínico GS-US-104-0352.

Monitorización renal

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fósforo sérico) antes del inicio de Emtricitabina y tenofovir para el tratamiento del VIH-1 o la profilaxis pre-exposición, y monitorizarla durante el uso siguiendo las mismas recomendaciones que en adultos (ver más arriba).

Control renal

Si se confirma que el valor de fosfato sérico es $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que reciba Emtricitabina y tenofovir, la evaluación de la función renal ha de repetirse dentro de una semana, incluyendo mediciones de la concentración de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina. Si se sospechan o detectan anormalidades renales se debe consultar a un nefrólogo para considerar la interrupción del uso de Emtricitabina y tenofovir. Se debe considerar también la interrupción del uso de Emtricitabina y tenofovir en caso de disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos.

Insuficiencia renal

El uso de Emtricitabina y tenofovir no se recomienda en menores de 18 años de edad con insuficiencia renal. No se debe iniciar tratamiento con Emtricitabina y tenofovir en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y se debe interrumpir en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el uso de Emtricitabina y tenofovir.

Efectos óseos

El uso de tenofovir disoproxilo puede causar una reducción de la DMO. Los efectos de los cambios en la DMO asociados a tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo de futuras fracturas son imprecisos.

Si se detectan o se sospechan anormalidades óseas durante el uso de Emtricitabina y tenofovir en cualquier paciente pediátrico se debe consultar a un endocrino y/o un nefrólogo.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en sangre. Tales cambios pueden estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, en algunos casos hay evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en sangre se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in útero: Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos

concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Ejemplos relevantes son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Infecciones oportunistas: Los pacientes infectados por VIH-1 que reciban Emtricitabina y tenofovir o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la estrecha observación clínica de médicos expertos en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Administración concomitante de otros medicamentos: Se debe evitar el uso de Emtricitabina y tenofovir con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Si el uso concomitante con fármacos nefrotóxicos es inevitable, se ha de controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fracaso renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple, en pacientes infectados

por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo y con factores de riesgo para disfunción renal. Si se administra Emtricitabina y tenofovir de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes infectados por VIH-1 tratados con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes se requiere una monitorización estrecha de la función. En los pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Emtricitabina y tenofovir no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina como lamivudina. Emtricitabina y tenofovir no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Uso con ledipasvir y sofosbuvir, sofosbuvir y velpatasvir o sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con ledipasvir/ sofosbuvir, sofosbuvir/ velpatasvir o sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza en combinación con una pauta para el VIH que contiene tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se administra de forma concomitante con ledipasvir / sofosbuvir, sofosbuvir / velpatasvir o sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales asociados a la administración concomitante, particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Se debe controlar a los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

Administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina.

Triple terapia con análogos de nucleósidos: Se ha notificado una alta tasa de fallos virológicos y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por VIH-1 cuando tenofovir disoproxilo se combinó con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina en regímenes de administración de una vez al día. Hay una estrecha similitud estructural entre lamivudina y emtricitabina y hay similitudes en la farmacocinética y farmacodinamia de estos dos fármacos. Por tanto, pueden observarse

los mismos problemas si Emtricitabina y tenofovir se administra con un tercer análogo de nucleósido.

Pacientes de edad avanzada: Emtricitabina y tenofovir no se ha estudiado en individuos mayores de 65 años de edad. Es más probable que los individuos mayores de 65 años tengan la función renal disminuida, por tanto, se debe tener precaución al administrar Emtricitabina y tenofovir a las personas mayores.

Excipientes: Emtricitabina y tenofovir Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras). Se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida, o con reacciones de hipersensibilidad al almidón de maíz, Pueden ocurrir reacciones anafilácticas. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta recubierta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Embarazo: Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatales asociadas con emtricitabina y tenofovir disoproxil. Los estudios realizados en animales con emtricitabina y tenofovir disoproxil no han mostrado toxicidad para la reproducción. Por tanto, en casos necesarios se puede considerar el uso de Emtricitabina y tenofovir durante el embarazo.

Lactancia: Se ha observado que emtricitabina y tenofovir se excretan en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Emtricitabina y tenofovir no se debe utilizar durante la lactancia.

Como regla general, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

Fertilidad: No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de Emtricitabina y tenofovir. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de emtricitabina o tenofovir disoproxil en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No obstante, los individuos deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento tanto con emtricitabina como con tenofovir disoproxil

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Infección por VIH-1: Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas, consideradas posible o probablemente relacionadas con emtricitabina y/o tenofovir disoproxil, fueron náuseas (12%) y diarrea (7%) en un estudio abierto aleatorizado en adultos (GS-01-934). El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir disoproxil en este estudio fue coherente con la experiencia previa con estos fármacos, cuando cada uno fue administrado con otros fármacos antirretrovirales.

Profilaxis pre-exposición: No se identificaron nuevas reacciones adversas a Emtricitabina y tenofovir a partir de dos estudios aleatorizados controlados con placebo (iPrEx, Partners-PrEP), en los que 2.830 adultos no infectados por VIH-1 recibieron Emtricitabina y tenofovir una vez al día para la profilaxis pre-exposición. Se efectuó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 71 semanas y 87 semanas, respectivamente. La reacción adversa más frecuente notificada en el grupo de Emtricitabina y tenofovir en el estudio iPrEx fue cefalea (1%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con los componentes de Emtricitabina y tenofovir a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización en pacientes infectados por VIH-1, se encuentran listadas en la Tabla 3, a continuación, según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 3: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de Truvada a partir de la experiencia en estudios clínicos y poscomercialización

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático:</i>		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia ²	
<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>		
Frecuentes:	reacción alérgica	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia ¹
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia ¹
Raras:		acidosis láctica
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, <u>alteración de coloración de la piel</u> (hiperpigmentación) ²	

Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:		
Frecuentes:	neutropenia	
Poco frecuentes:	anemia ²	
Trastornos del sistema inmunológico:		
Frecuentes:	reacción alérgica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:		
Muy frecuentes:		hipofosfatemia ¹
Frecuentes:	hiperglucemia, hipertrigliceridemia	
Poco frecuentes:		hipopotasemia ¹
Raras:		acidosis láctica
Trastornos psiquiátricos:		
Frecuentes:	insomnio, sueños anormales	
Trastornos del sistema nervioso:		
Muy frecuentes:	cefalea	mareos
Frecuentes:	mareos	cefalea
Frecuencia	Emtricitabina	Tenofovir disoproxilo
Trastornos gastrointestinales:		
Muy frecuentes:	diarrea, náuseas	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:		pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:		
Frecuentes:	aumento de la aspartato aminotransferasa sérica (AST) y/o aumento de la alanina aminotransferasa sérica (ALT), hiperbilirrubinemia	elevación de las transaminasas
Raras:		esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:		
Muy frecuentes:		exantema
Frecuentes:	erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, <u>alteración de coloración de la piel</u> (hiperpigmentación) ²	

Poco frecuentes:	angioedema ³	
Raras:		angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:		
Muy frecuentes:	elevación de la creatinina quinasa	
Poco frecuentes:		rabdomiolisis ¹ , debilidad muscular ¹
Raras:		osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,3} , miopatía ¹
Trastornos renales y urinarios:		
Poco frecuentes:		aumento de creatinina, proteinuria, tubulopatía renal proximal incluyendo síndrome de Fanconi
Raras:		fracaso renal (agudo y crónico), necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ³ , diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:		
Muy frecuentes:		astenia
Frecuentes:	dolor, astenia	

- 1 Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil.
- 2 Cuando se administró emtricitabina a pacientes pediátricos fue frecuente la anemia y fue muy frecuente la alteración de coloración de la piel (hiperpigmentación).
- 3 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización, pero no se observó para emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados, controlados, en adultos, o estudios clínicos de VIH pediátricos, o para tenofovir disoproxil en estudios clínicos aleatorizados, controlados, o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a emtricitabina en estudios clínicos aleatorizados, controlados (n = 1.563) o tenofovir disoproxil en estudios clínicos aleatorizados, controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia renal: Dado que Truvada puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras el abandono de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes infectados por VIH-1, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar del abandono de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo mayor de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil.

Acidosis láctica: se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxil solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxil, lo que incluye desenlaces mortales.

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Población pediátrica

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con emtricitabina se basa en la experiencia de tres estudios pediátricos ($n = 169$) en los que se trató a pacientes pediátricos infectados por VIH sin tratamiento previo ($n = 123$) y con tratamiento previo ($n = 46$), de entre 4 meses y 18 años, con emtricitabina combinada con otros fármacos antirretrovirales. Además de las reacciones adversas notificadas en adultos, se observó anemia (9,5%) y alteraciones de la coloración de la piel (31,8%) con mayor frecuencia en los estudios clínicos en pacientes pediátricos que en adultos (ver Tabla de reacciones adversas).

La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil se basa en dos estudios aleatorizados (estudios GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352), datos de 184 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 2 a < 18 años) que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil ($n = 93$) o placebo/comparador activo ($n = 91$) combinados con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fueron compatibles con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxil en adultos (ver Tabla de reacciones adversas).

Se han notificado disminuciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los adolescentes infectados por VIH-1 (de 12 a < 18 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fueron inferiores a las observadas en los sujetos que recibieron placebo. En los niños infectados por VIH-1 (de 2 a 15 años) las puntuaciones Z de la DMO observadas en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxil fueron inferiores a las observadas en los sujetos que siguieron con la pauta que contenía estavudina o zidovudina.

En el estudio GS-US-104-0352 se expusieron a tenofovir disoproxil 89 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con una mediana de edad de 7 años (intervalo de 2 a 15 años), durante una mediana de 331 semanas. Ocho de los 89 pacientes (9,0 %)

abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo. Siete pacientes presentaron valores estimados de la tasa de filtración glomerular (TFG) entre 70 y 90 ml/min/1,73 m². De entre ellos, 3 pacientes experimentaron una disminución clínicamente significativa de la TFG estimada durante el tratamiento que mejoró después de la interrupción de tenofovir disoproxilo.

Otras poblaciones especiales

Individuos con insuficiencia renal: Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier adulto con insuficiencia renal que reciba Truvada. El uso de Truvada no se recomienda en menores de 18 años de edad con insuficiencia renal.

Pacientes coinfectados por VIH/VHB o VHC: En el estudio GS-01-934, el perfil de las reacciones adversas de emtricitabina y tenofovir disoproxilo en un número limitado de pacientes infectados con el VIH, que estaban coinfectados con VHB (n = 13) o VHC (n = 26), fue similar al observado en los pacientes infectados por el VIH sin coinfección. No obstante, como cabe esperar de esta población, la AST y la ALT se elevaron con más frecuencia que en la población general infectada por el VIH.

Exacerbaciones de la hepatitis tras la suspensión del tratamiento: En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis, tras la suspensión del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Dado que el medicamento contiene emtricitabina y tenofovir disoproxilo, cualquier interacción que se haya identificado con estos fármacos individualmente puede ocurrir con Emtricitabina y tenofovir. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

La farmacocinética en estado estacionario de emtricitabina y de tenofovir no se vieron afectadas cuando se administraron juntos emtricitabina y tenofovir disoproxilo versus cada medicamento administrado solo.

Los estudios in vitro y los estudios clínicos de interacción farmacocinética han mostrado que el potencial de interacciones mediadas por CYP450, entre emtricitabina y tenofovir disoproxilo con otros medicamentos, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

Emtricitabina y tenofovir no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan emtricitabina, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida u otros análogos de citidina, como lamivudina. Emtricitabina y tenofovir no se debe administrar de forma concomitante con adefovir dipivoxil.

Didanosina: No se recomienda la administración concomitante de Emtricitabina y tenofovir y didanosina

Medicamentos eliminados por vía renal: Puesto que emtricitabina y tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la administración concomitante de Emtricitabina y tenofovir con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa (p. ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de emtricitabina, tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Se debe evitar el uso de Emtricitabina y tenofovir si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

Otras interacciones:

Las interacciones entre Truvada o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos se enumeran a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración cada 12 horas, como “c/12 h”; y la administración una vez al día, como “c/24 h”). Si se dispone de los intervalos de confianza del 90%, se muestran entre paréntesis.

Tabla 2: Interacciones entre Truvada o su(s) componente(s) individual(es) y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina tenofovir disoproxilo
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 a ↓ 3) Cmax: ↓ 28% (↓ 50 a ↑ 5) Cmin: ↓ 26% (↓ 46 a ↑ 10) Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h/245 mg c/24 h)	Darunavir: AUC: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 mg c/12 h/100 mg c/12 h/245 mg c/24 h)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 a ↑ 38) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% (↑ 37 a ↑ 66)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina tenofovir disoproxilo
ITIAN		
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de Truvada y didanosina El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Didanosina/Emtricitabina	Interacción no estudiada.	

Lamivudina/Tenofovir disoproxilo	Lamivudina: AUC: ↓ 3% (↓ 8 a ↑ 15) Cmax: ↓ 24% (↓ 44 a ↓ 12) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 4% (↓ 15 a ↑ 8) Cmax: ↑ 102% (↓ 96 a ↑ 108) Cmin: NC	No se deben administrar de forma concomitante Truvada y lamivudina
Efavirenz/Tenofovir disoproxilo	Efavirenz: AUC: ↓ 4% (↓ 7 a ↓ 1) Cmax: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 2) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 1% (↓ 8 a ↑ 6) Cmax: ↑ 7% (↓ 6 a ↑ 22) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de efavirenz.
Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina tenofovir disoproxilo

ANTIINFECCIOSOS		
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis B (VHB)		
Adefovir dipivoxil/Tenofovir disoproxilo	Adefovir dipivoxil: AUC: ↓ 11% (↓ 14 a ↓ 7) Cmax: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 0) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↓ 2% (↓ 5 a ↑ 0) Cmax: ↓ 1% (↓ 7 a ↑ 6) Cmin: NC	No se deben administrar de forma concomitante Truvada y adefovir dipivoxil

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilol (200 mg/245 mg c/24 h)¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% (↑ 74 a ↑ 121) Cmax: ↑ 68% (↑ 54 a ↑ 84) Cmin: ↑ 118% (↑ 91 a ↑ 150) Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 34 a ↑ 49) Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% (↑ 45 a ↑ 84) Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% (↑ 27 a ↑ 64) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% (↑ 37 a ↑ 58) Cmin: ↑ 47% (↑ 38 a ↑ 57)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilol, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilol, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilol no se ha establecido cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
---	--	--

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo(200 mg/245 mg c/24 h)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% (↓ 35 a ↓ 18) Cmax: ↓ 37% (↓ 48 a ↓ 25) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% (↑ 34 a ↑ 63) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% (↑ 42 a ↑ 59) Cmax: ↑ 64% (↑ 54 a ↑ 74) Cmin: ↑ 59% (↑ 49 a ↑ 70)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
--	--	---

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) Cmax: ↓ 34% (↓ 41 a ↓ 25) Cmin: ↓ 34% (↓ 43 a ↓ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 a ↑ 123) Cmax: ↑ 79% (↑ 56 a ↑ 104) Cmin: ↑ 163% (↑ 137 a ↑ 197)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 31 a ↑ 50) Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91% (↑ 74 a ↑ 110)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007² AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% (↑ 59 a ↑ 71) Cmax: ↑ 61% (↑ 51 a ↑ 72) Cmin: ↑ 115% (↑ 105 a ↑ 126)	No se requiere ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
---	---	---

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% (↑ 37 a ↑ 49) Velpatasvir: AUC: ↑ 142% (↑ 123 a ↑ 164) Cmax: ↑ 55% (↑ 41 a ↑ 71) Cmin: ↑ 301% (↑ 257 a ↑ 350) Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% (↑ 20 a ↑ 61) Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% (↑ 15 a ↑ 44) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% (↑ 43 a ↑ 68) Cmin: ↑ 39% (↑ 31 a ↑ 48)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente.
--	--	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% (↓ 34 a ↓ 20) Cmax: ↓ 38% (↓ 46 a ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% (↓ 35 a ↓ 11) Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% (↑ 33 a ↑ 44) Cmax: ↑ 55% (↑ 45 a ↑ 66) Cmin: ↑ 52% (↑ 45 a ↑ 59)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente.
---	---	---

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% (↓ 36 a ↓ 22) Cmax: ↓ 41% (↓ 51 a ↓ 29) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% (↓ 41 a ↓ 17) Cmin: ↑ 63% (↑ 43 a ↑ 85) Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% (↑ 27 a ↑ 57) Cmin: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente
--	---	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% (↓ 58 a ↑ 48) Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 45) Cmax: ↑ 48% (↑ 39 a ↑ 54) Cmin: ↑ 70% (↑ 61 a ↑ 79)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% (↑ 14 a ↑ 67) GS-331007: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 a ↓ 43) Cmax: ↓ 47% (↓ 57 a ↓ 36) Cmin: ↓ 57% (↓ 64 a ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 a ↑ 94) Cmax: ↑ 77% (↑ 53 a ↑ 104) Cmin: ↑ 121% (↑ 100 a ↑ 143)	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% (↑ 34 a ↑ 46) Cmax: ↑ 44% (↑ 33 a ↑ 55) Cmin: ↑ 84% (↑ 76 a ↑ 92)	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
---	--	---

Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg c/24 h)³ + Darunavir (800 mg c/24 h.) + Ritonavir (100 mg c/24 h.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg c/24 h.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30 % Cmin: N/A GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % Cmax: ↑ 72 % Cmin: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45% Cmax: ↑ 60% Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % Cmax: ↑ 48 % Cmin: ↑ 47 %	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxi- la previr y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxi- la previr y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% (↓ 40 a ↑ 10) GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% (↓ 30 a ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% (↑ 8 a ↑ 45) Cmin: ↔	No se requiere ajuste de dosis.

Ribavirina/Tenofovir disoproxilo	Ribavirina: AUC: ↑ 26% (↑ 20 a ↑ 32) Cmax: ↓ 5% (↓ 11 a ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de ribavirina.
----------------------------------	--	---

Medicamento por área terapéutica	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina tenofovir disoproxilo
----------------------------------	--	---

Fármacos antivirales contra el virus del herpes

Famciclovir/Emtricitabina	Famciclovir: AUC: ↓ 9% (↓ 16 a ↓ 1) Cmax: ↓ 7% (↓ 22 a ↑ 11) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 7% (↓ 13 a ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 20 a ↑ 1) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de famciclovir.
---------------------------	--	--

Antimicrobianos

Rifampicina/Tenofovir disoproxilo	Tenofovir: AUC: ↓ 12% (↓ 16 to ↓ 8) Cmax: ↓ 16% (↓ 22 to ↓ 10) Cmin: ↓ 15% (↓ 12 to ↓ 9)	No se requiere ajuste de dosis.
-----------------------------------	---	---------------------------------

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Norgestimato/Etinilestradiol/Tenofovir disoproxilo	Norgestimato: AUC: ↓ 4% (↓ 32 a ↑ 34) Cmax: ↓ 5% (↓ 27 a ↑ 24) Cmin: NC Ethinilestradiol: AUC: ↓ 4% (↓ 9 a ↑ 0) Cmax: ↓ 6% (↓ 13 a ↑ 0) Cmin: ↓ 2% (↓ 9 a ↑ 6)	No se requiere ajuste de dosis de norgestimato/etinilestradiol.
--	---	---

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones de fármaco Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin con intervalos de confianza del 90% si están disponibles (mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante con emtricitabina tenofovir disoproxilo
INMUNOSUPRESORES		
Tacrolimus/Tenofovir disoproxilo/Emtricitabina	Tacrolimus: AUC: ↑ 4% (↓ 3 a ↑ 11) Cmax: ↑ 3% (↓ 3 a ↑ 9) Cmin: NC Emtricitabina: AUC: ↓ 5% (↓ 9 a ↓ 1) Cmax: ↓ 11% (↓ 17 a ↓ 5) Cmin: NC Tenofovir: AUC: ↑ 6% (↓ 1 a ↑ 13) Cmax: ↑ 13% (↑ 1 a ↑ 27) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de tacrolimus.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona/Tenofovir disoproxilo	Metadona: AUC: ↑ 5% (↓ 2 a ↑ 13) Cmax: ↑ 5% (↓ 3 a ↑ 14) Cmin: NC	No se requiere ajuste de dosis de metadona.

NC = no calculada.

N/A = no aplicable.

¹ Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada 12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

² El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

³ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.1.11. CANNEPI® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20197216
 Radicado : 20241097263
 Fecha : 23/04/2024
 Interesado : NOVAMED SAS

Composición: CANNABIDIOL 10g/100mL

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones

-Modificación de indicaciones

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de 1 año de edad. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241097263 el interesado solicita, para el principio activo cannabidiol (Cannepi[®] solución oral) solución oral 10g/100 mL, modificación de indicaciones en *“Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de 1 año de edad. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista”*.

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicación del producto de la referencia con la siguiente información:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana.

Complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes a partir de 1 año de edad. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

3.4.1.12 DICYNONE[®] AMPOLLAS 250 MG

Expediente : 208474
Radicado : 20201157978 / 20231297604
Fecha : 23/11/2023

Interesado : QUIMICA SUIZA COLOMBIA SAS.

Composición:

Etamsilato 250 mg/2 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

1. Profilaxis y tratamiento de las hemorragias capilares pre, peri o posoperatorias en todas las intervenciones delicadas o que afectan a tejidos ricamente vascularizados: otorrinolaringología (oído, nariz y garganta), ginecología, obstetricia, urología, odontoestomatología, oftalmología, cirugía plástica y reparadora.
2. Tratamiento de las hemorragias capilares, sean cuales fueren su origen y localización;
3. Profilaxis de las hemorragias periventriculares en bebés prematuros.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEM numeral 3.1.13.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto para usuario, Versión 28-04-20 VERSION 1

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20201157978/20231297604 referente el producto Dicynone® solución inyectable, ampollas de 250 mg/2mL, principio activo etamsilato, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto de requerimiento de Acta 14 del 2021 numeral 3.1.13.1 SEM, en donde se recomendó que debía justificar con evidencia clínica las indicaciones y usos propuestos para el producto de la referencia a la luz del estado del arte.

Las indicaciones propuestas por el interesado son:

1. Profilaxis y tratamiento de las hemorragias capilares pre, peri o posoperatorias en todas las intervenciones delicadas o que afectan a tejidos ricamente vascularizados: otorrinolaringología (oído, nariz y garganta), ginecología, obstetricia, urología, odontoestomatología, oftalmología, cirugía plástica y reparadora.
2. Tratamiento de las hemorragias capilares, sean cuales fueren su origen y localización;
3. Profilaxis de las hemorragias periventriculares en bebés prematuros.

El interesado como soporte, argumenta que el producto Dicynone® ha sido utilizado clínicamente como fármaco hemostático durante más de 50 años. Su desarrollo incluyó 18 estudios controlados, aleatorizados y comparados con placebo, que evaluaron su eficacia y seguridad. En estos estudios, realizados entre 1973 y 2001, participaron un total de 1,591

pacientes con lesión vascular y hemorragia, de los cuales 800 fueron expuestos al medicamento y 791 al grupo placebo. Los resultados enunciados en los estudios aparentemente fueron “positivos” en 12 ensayos y sin diferencias estadísticamente significativas en los restantes 6 estudios.

Además, se presentan resultados de estudios publicados en la literatura, en los cuales se revisaron 113 artículos, de los cuales 18 fueron considerados relevantes, abarcando el período de 1968 a 2005. De estos, 6 estudios reportaron una reducción de hemorragias en diversas patologías, mientras que en los 13 restantes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo.

Allega diversos estudios que evaluaron la eficacia del etamsilato en múltiples contextos clínicos. Sin embargo, la mayoría de los resultados no respaldan su uso como un agente hemostático efectivo en diversas patologías, entre ellos:

1. Uso en Neonatos Prematuros y Bajo Peso al Nacer

- **Revisión Cochrane (2010):** Etamsilato para la prevención de la morbilidad y la mortalidad en lactantes prematuros o con muy bajo peso al nacer" concluyó que el etamsilato no redujo la mortalidad ni el daño neurológico en neonatos prematuros. Como conclusión, no se puede recomendar el uso sistemático del etamsilato en neonatos prematuros para la prevención de la hemorragia intraventricular.
- **Hunt et al. (2010, Revisión Cochrane):** Evaluó estudios de seguimiento de neurodesarrollo a largo plazo y concluyó que el etamsilato no aporta beneficios en la mortalidad neonatal ni en el desarrollo neurológico.
- **Schulte (2005):** No encontró reducción en la parálisis cerebral con etamsilato; aunque disminuyó el deterioro cognitivo severo, la mortalidad fue mayor en el grupo tratado.
- **Sanghvi et al. (1999):** Determinó que la administración postnatal de etamsilato no redujo la incidencia de hemorragia periventricular-intraventricular en neonatos prematuros.
- **Ensayo EC (1994):** No halló diferencias significativas en mortalidad ni en la incidencia de hemorragia periventricular/intraventricular entre los grupos tratados con etamsilato y placebo.
- **Jia-Yuh Chen (1993):** Evaluó 171 niños prematuros y concluyó que la terapia profiláctica con etamsilato redujo la incidencia y gravedad de la hemorragia periventricular-intraventricular (PIVH).
- **Benson et al. (1986):** Un ensayo multicéntrico encontró que el etamsilato redujo la incidencia y gravedad de la hemorragia periventricular en neonatos de muy bajo peso al nacer.

2. Uso en Sangrado Menstrual y Uterino Disfuncional

- **Garay (2006):** Sugirió que el etamsilato tiene un efecto hemostático leve y puede ser útil en sangrado uterino disfuncional cuando no se requiere anticoncepción.

- **Revisión Cochrane (2002):** Encontró que los AINEs reducen el sangrado menstrual abundante, aunque menos que el ácido tranexámico o el danazol. No hubo diferencias significativas entre etamsilato y otros tratamientos médicos.
- **Bonnar (1996):** Comparó etamsilato con ácido mefenámico y ácido tranexámico en el tratamiento de la menorragia. El etamsilato no redujo la pérdida sanguínea, mientras que el ácido mefenámico disminuyó el sangrado en un 20% y el ácido tranexámico en un 54%.
- **Chamberlain et al. (1991):** Comparó etamsilato con ácido mefenámico en sangrado uterino disfuncional. Se concluyó que un ensayo a mayor plazo era necesario para determinar si su uso combinado podría mejorar la eficacia.
- **Kovacs et al. (1978):** En mujeres con DIU, el etamsilato redujo la duración y cantidad del sangrado menstrual en comparación con placebo.
- **Harrison et al. (1976):** En un ensayo doble ciego con 22 pacientes, el etamsilato se consideró seguro y efectivo para la menorragia primaria y el sangrado asociado al dispositivo intrauterino (DIU).

3. Uso en Cirugías y Otras Condiciones Clínicas

- **Amato et al. (1993):** En neonatos prematuros con dificultad respiratoria, el etamsilato redujo la incidencia de conducto arterioso persistente, pero los resultados fueron preliminares.
- **Ritter et al. (1991):** En niños con enfermedades oncológicas, el etamsilato no mostró una diferencia estadísticamente significativa en su eficacia hemostática.
- **Lyth et al. (1990):** En cirugía de próstata, el etamsilato no redujo la pérdida de sangre ni en el período operatorio ni en el postoperatorio.
- **Daneshmend (1989):** En sangrado gástrico inducido por aspirina, el etamsilato no redujo el sangrado en comparación con el grupo placebo.
- **Hutton et al. (1988):** En enfermedad de von Willebrand, no se encontró evidencia objetiva de beneficio del etamsilato.
- **Smith et al. (1983):** En cirugía vaginal bajo anestesia epidural lumbar, el etamsilato no redujo la pérdida de sangre.
- **Keith (1979):** En reemplazo total de cadera, el etamsilato no disminuyó la pérdida sanguínea ni la necesidad de transfusión.
- **Arora (1979):** En adenotonsilectomía infantil, el etamsilato no mostró una reducción significativa en la pérdida de sangre.
- **Clements (1974):** En cirugía de cataratas, no se encontraron diferencias significativas en la pérdida sanguínea entre etamsilato y placebo.
- **Hypher et al. (1968):** En cirugía de cataratas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la producción de hifema.

4. Otros Estudios sin Datos Concluyentes sobre Seguridad y Eficacia

Algunos estudios mencionan el uso de etamsilato en distintos contextos clínicos, pero no presentan resultados detallados que permitan evaluar su eficacia y seguridad:

- Lewis (1984): Investigó si etamsilato aumenta la incidencia de trombosis venosa.
- Korneva (1980): Estudió su aplicación en la distrofia macular arteriosclerótica.
- Towler (1978): Analizó su uso en la resección transuretral de próstata.
- Verigo (1978): Investigó su efectividad en procedimientos oftalmológicos.
- Rogozina (1977): Evaluó su utilidad en el tratamiento de hemorragias intraoculares recurrentes.
- Mitic et al. (1975): Analizó su eficacia como agente hemostático en la extracción dental.
- Martin (1974): Evaluó el efecto de etamsilato en la pérdida de sangre durante la cirugía de cataratas.
- Louis et al. (1967): Ensayo sobre su efectividad como nuevo agente hemostático.

Finalmente, la Sala concluye que la evidencia disponible no respalda la eficacia del etamsilato como agente hemostático en diversas condiciones clínicas. Si bien algunos estudios en menorragia, de calidad limitada, con casuística reducida y de vieja data cuando no existían otros medicamentos útiles en el control de la hemostasia, los hallazgos son inconsistentes y, en la gran mayoría de ellos, no estadísticamente significativos. Los estudios en neonatos prematuros, cirugía, sangrado menstrual y otras patologías no han demostrado un beneficio claro del etamsilato en comparación con placebo u otras opciones terapéuticas. Por lo tanto, no existe suficiente evidencia para recomendar su uso rutinario como tratamiento para la reducción del sangrado.

En consecuencia, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto etamsilato en las indicaciones solicitadas.

Adicionalmente, llama a revisión de oficio a todos aquellos productos que contengan etamsilato como principio activo para que aporten información clínica, a la luz del estado del arte de la utilidad del medicamento como hemostático.

3.4.1.13. SPINRAZA®12MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 20231271145 / 20241270181
Fecha : 18/10/2024
Interesado : BIIB COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada mL de solución inyectable contiene 2,4 mg de NUSINERSEN.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- Tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 6 meses
- Tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012735 del 16 de julio del 2024 emitido mediante Acta No. 17 del 2024 numeral 3.4.1.1 SEMNNMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Indicaciones.
- Inserto.
- Información para prescribir.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241270181 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. 2024012735 del 16 de julio del 2024 emitido mediante Acta No. 17 del 2024 numeral 3.4.1.1 SEMNNMB para el principio activo nusinersén solución inyectable 2,4 mg/mL (Spinraza®).

En el mencionado Auto se requirió aportar información clínica adicional con calidad metodológica para evaluar seguridad y eficacia para el inicio de tratamiento en el grupo de pacientes AME tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en mayores de 6 meses, tipo 2 y 3 en mayores de 7 años y tipo 4; en la respuesta al Auto el interesado no presenta información clínica adicional, allega resúmenes de los estudios y publicaciones presentados en el trámite inicial. Dado que el interesado no ha dado respuesta satisfactoria al Auto, la Sala mantiene el concepto de la evidencia clínica de eficacia y seguridad para ampliar el grupo etario e incluir AME tipo 4 es de muy baja certeza, pues se trata de series de casos y por tanto, recomienda negar la evaluación farmacológica para la ampliación del grupo etario, y mantener la indicación aprobada previamente para nusinersén solución inyectable 2,4 mg/mL (Spinraza®), así:

Indicaciones:

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- Tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 6 meses
- Tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

3.4.2 Medicamentos biológicos

3.4.2.1 BOTOX® 100

Expediente : 45122
Radicado : 20221200373 / 20241107396
Fecha : 2/05/2024
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 100 unidades de Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: Hiperhidrosis focal axilar y palmar. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Traumatología/ Ortopedia: Padecimientos espásticos, dolor en espalda cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía

- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

2024000667 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEM numeral 3.4.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nuevas indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e Información para prescribir version CCDS21 febrero 2022 fecha de revisión: Marzo 2024

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221200373 / 20241107396 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. No 2024000667 emitido mediante Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2, para el principio Clostridium boulinum toxina tipo A 50U (Botox®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión CCDS21 Febrero 2022 fecha de revisión: Marzo 2024.

El interesado ajusta el ítem dosificación de acuerdo con la modificación solicitada, así: "debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica (...)"

También confirma que se ajusta la sección indicaciones como lo solicitado.

Para el requerimiento de la indicación "bruxismo temporo-maxilar", actualizar a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

El interesado allega 30 referencias bibliográficas desde el año 2000 hasta la fecha que respaldan el uso del principio activo en esta indicación.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Disonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales

- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

Proctología: Fisura anal.

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

Nueva dosificación / grupo etario:

POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la

administración de la toxina botulínica, con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores

e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasmos:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmos no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmos unilateral, inyectándose otros músculos

faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiografía. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario

considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

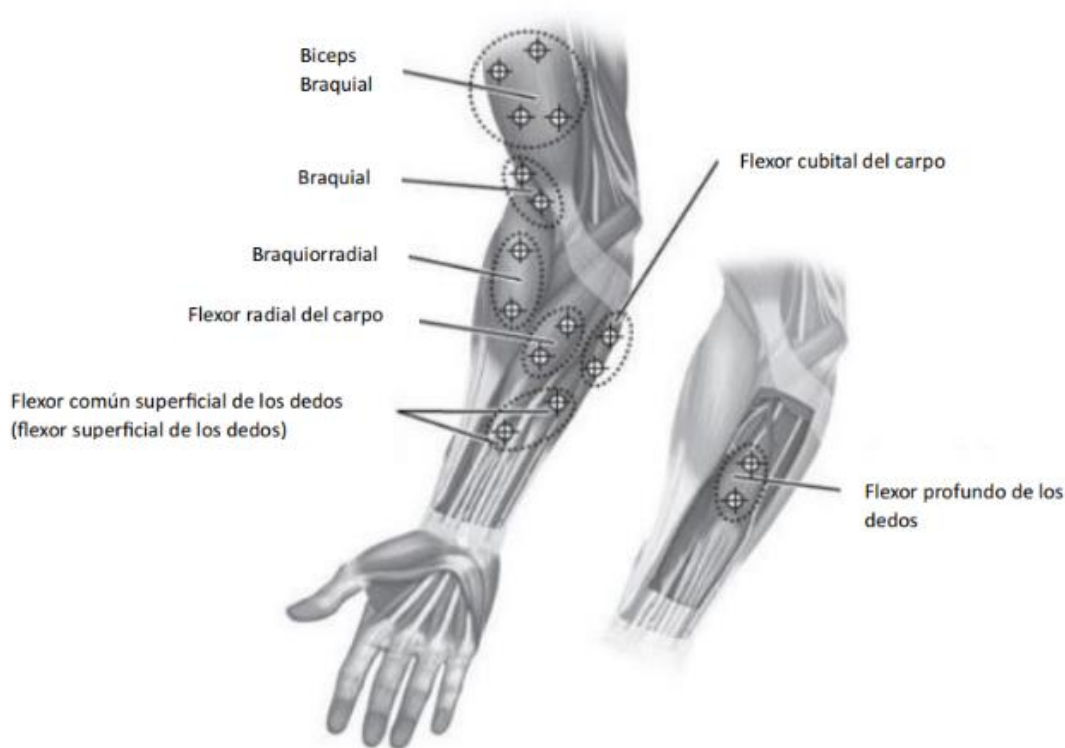
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



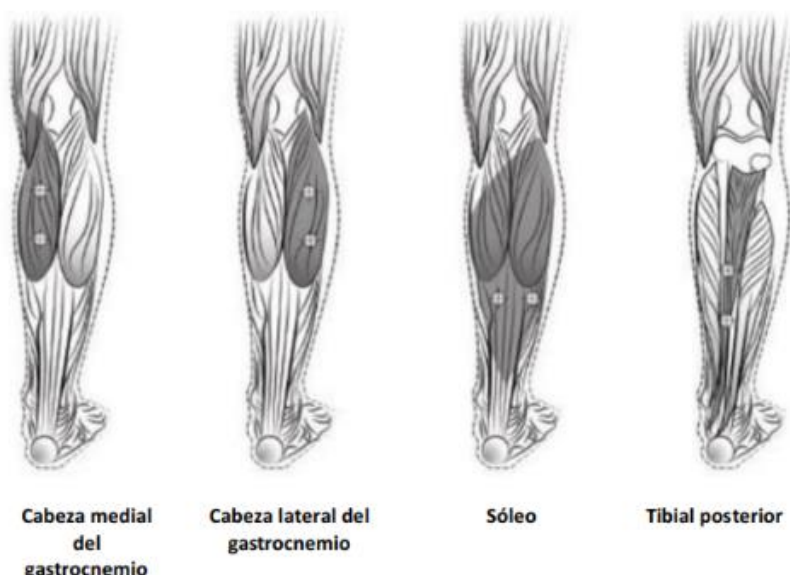
Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibialis Posterior	1,0 - 2,0	2 sitios

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)



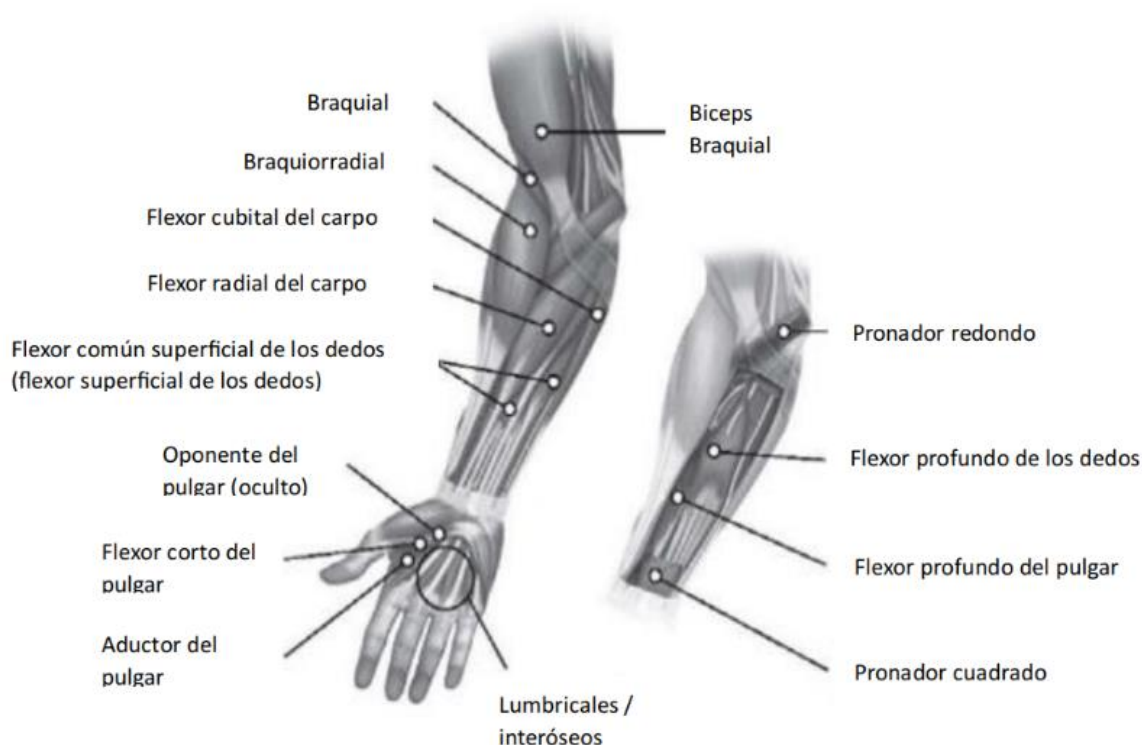
Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquiorradial	45 - 75 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Braquial	30 - 50 unidades; 1 a 2 sitios
	Pronador redondo	15 - 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 - 50 unidades; 1 sitio
Dedos de la mano/mano	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 - 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 - 10 unidades; 1 sitio
Muñeca	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los

90

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

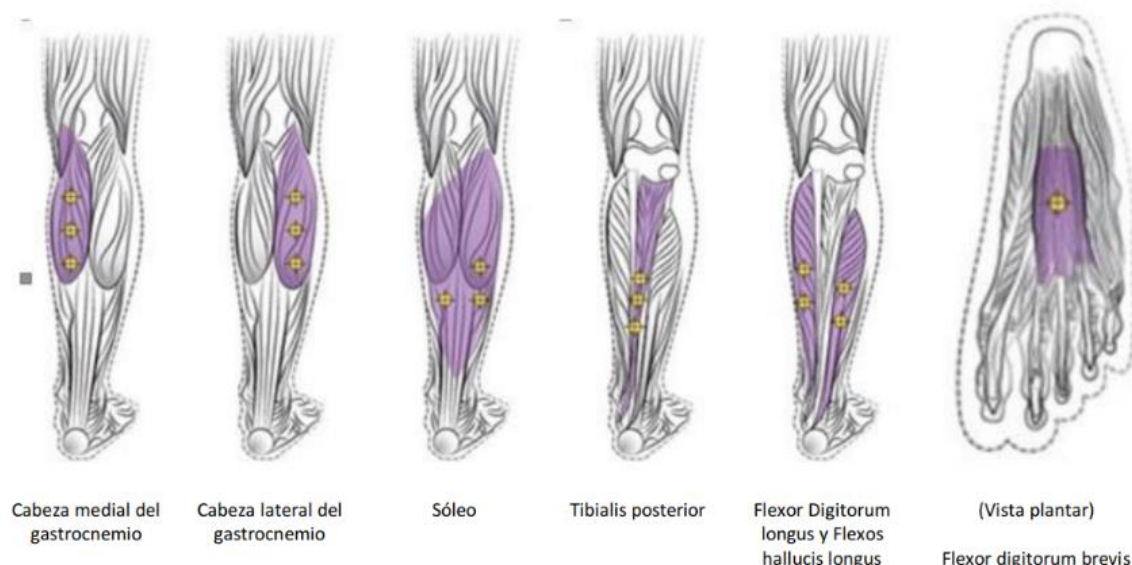
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una

parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel

hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente

- 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de

solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

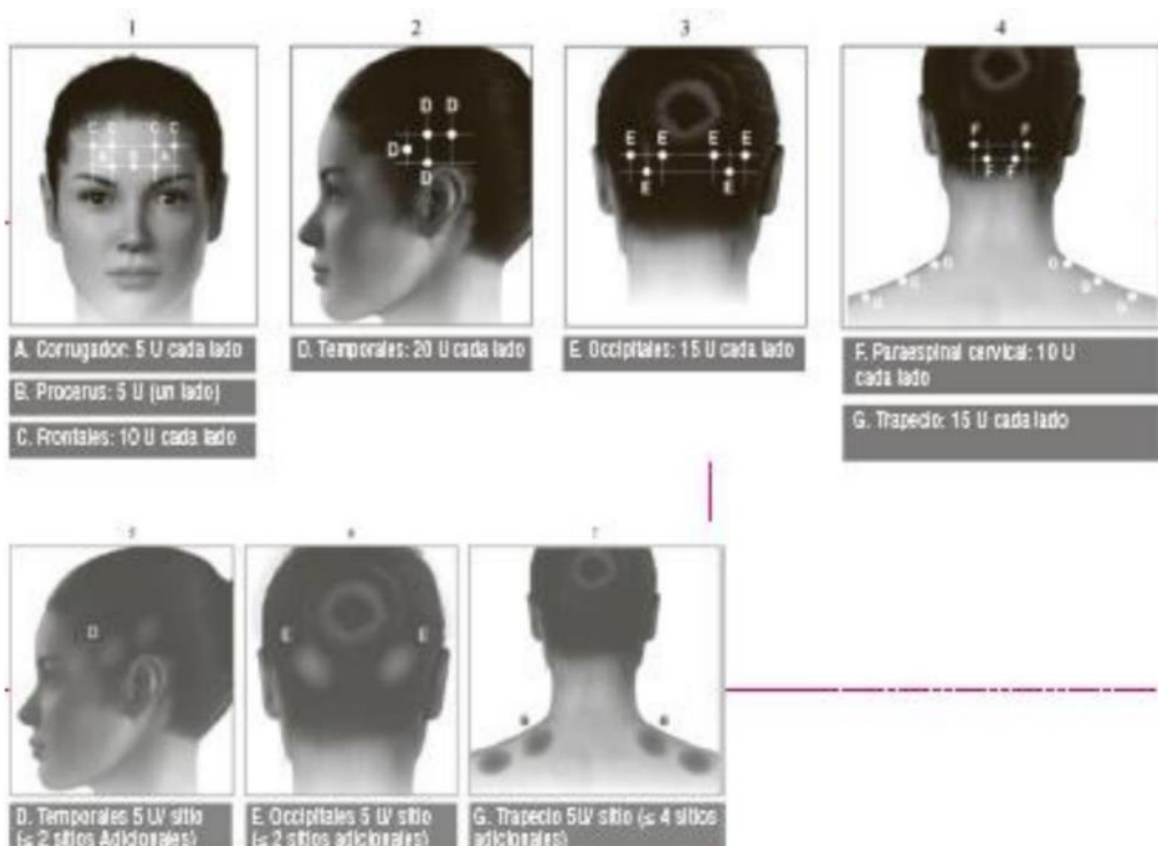
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174)



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespiniales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada

uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura

fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.2. BOTOX® BTX-A® 50

Expediente : 20004997
Radicado : 20221199876 / 20241079758
Fecha : 04/04/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: (Clostridium boulinum) toxina tipo A– 50 U

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad

- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis espasmódica
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013250 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.5.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión CCDS21 Febrero 2022 allegado mediante radicado 20241079758
- IPP Versión CCDS21 Febrero 2022 allegado mediante radicado 20241079758

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221199876 / 20241079758 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. No 2023013250 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.5.3., para el principio Clostridium boulinum toxina tipo A 50U (BOTOX® BTX-A® 50) Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión CCDS21 Febrero 2022 fecha de revisión: Marzo 2024.

El interesado ajusta el ítem dosificación de acuerdo con la modificación solicitada, así: " debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con

101

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica (...)"

También confirma que se ajusta la sección indicaciones como lo solicitado.

Para el requerimiento de la indicación “bruxismo temporo-maxilar”, actualizar a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

El interesado allega 30 referencias bibliográficas desde el año 2000 hasta la fecha que respaldan el uso del principio activo en esta indicación.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

-Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales

- **Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.**

Proctología: Fisura anal.

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

Modificación de dosificación / grupo etario

Nueva dosificación / grupo etario:

POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica, con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general,

como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiografía. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

4. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
5. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
6. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

105

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente

ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

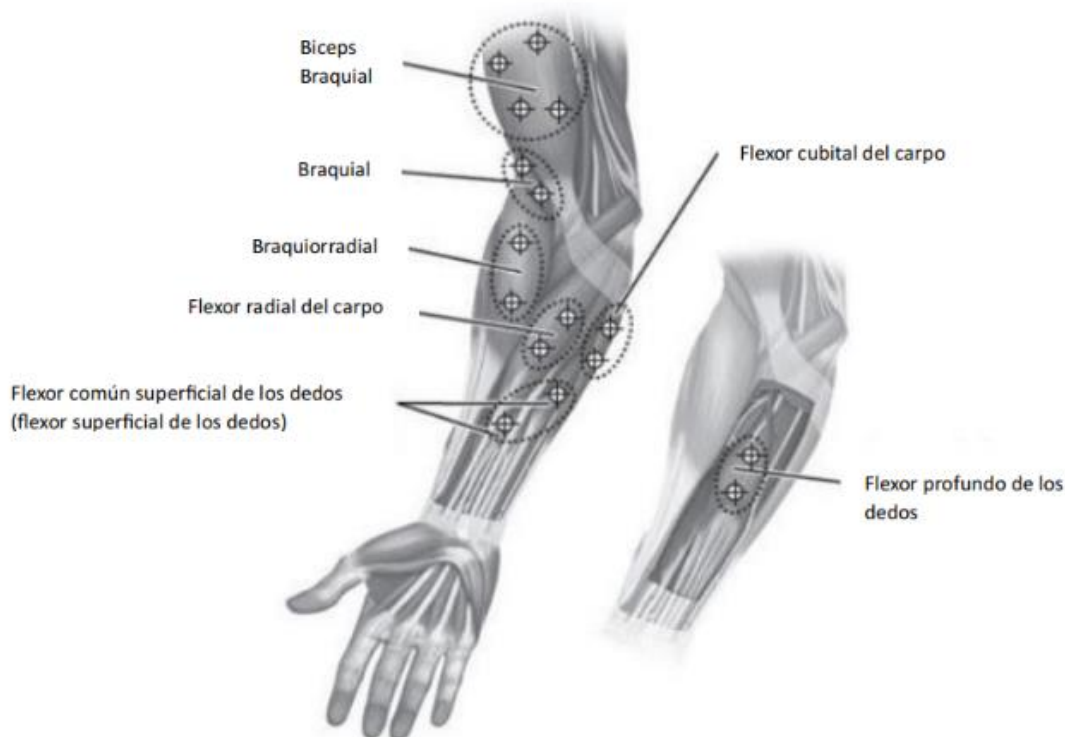
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



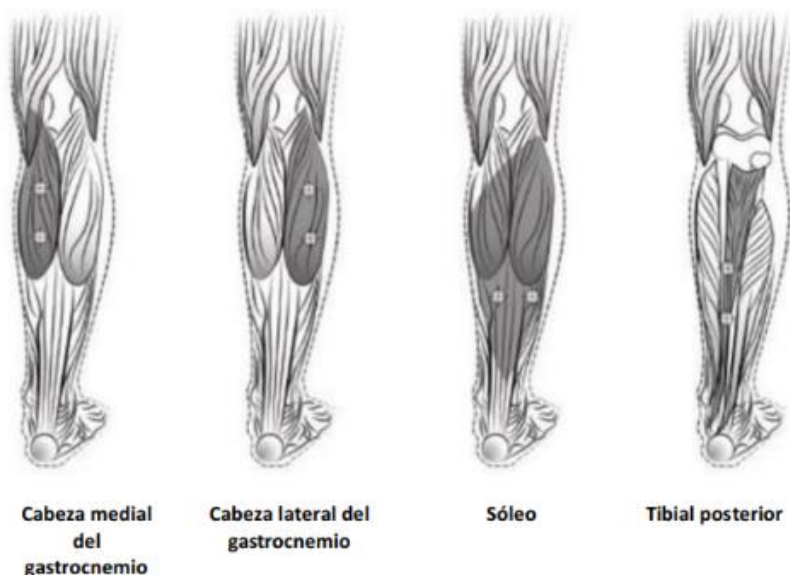
Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibialis Posterior	1,0 - 2,0	2 sitios

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)



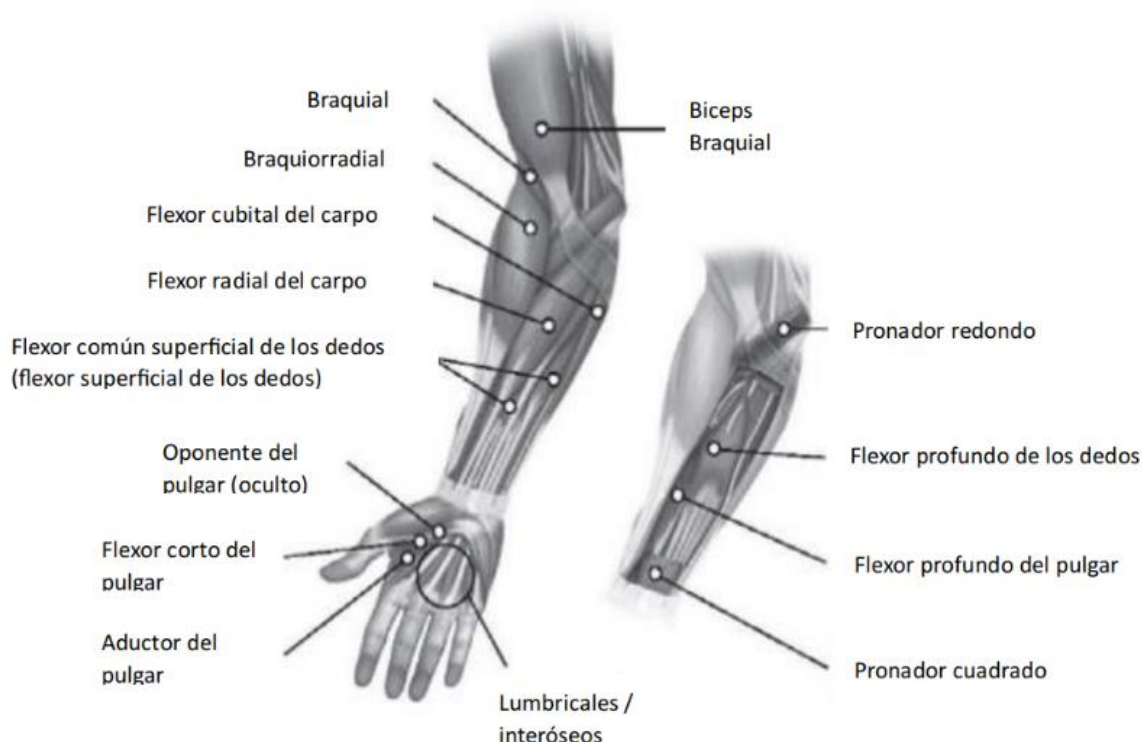
Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquiorradial	45 – 75 unidades; 1 a 2 sitios
	Braquial	30 – 50 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Pronador redondo	15 – 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 – 50 unidades; 1 sitio
	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
Dedos de la mano/mano	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 – 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 – 10 unidades; 1 sitio
	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
Muñeca	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 – 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 – 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 – 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

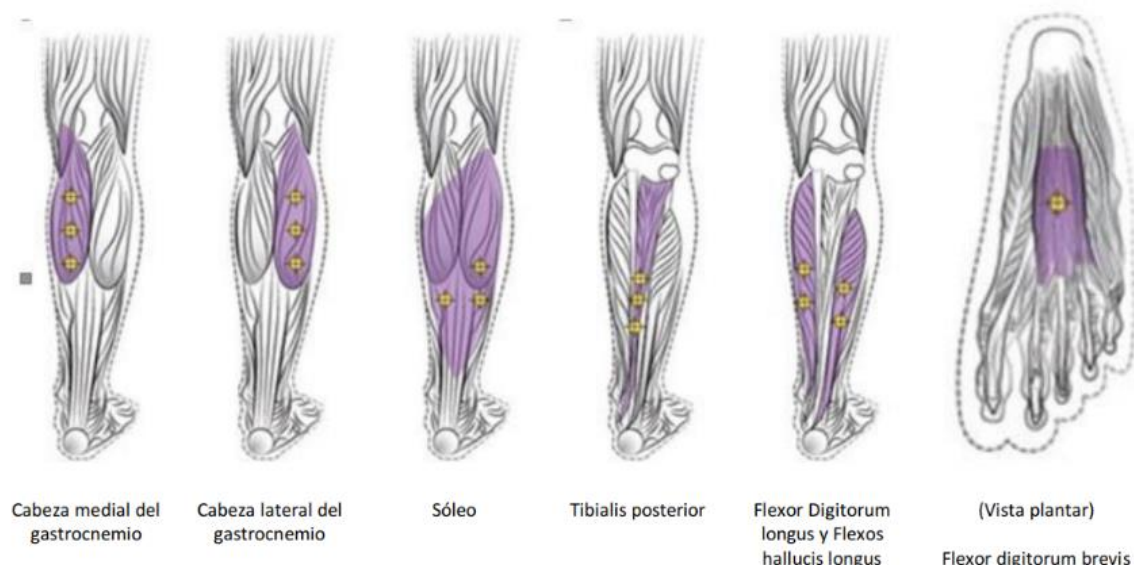
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una

parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel

hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trigono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente

- 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de

solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

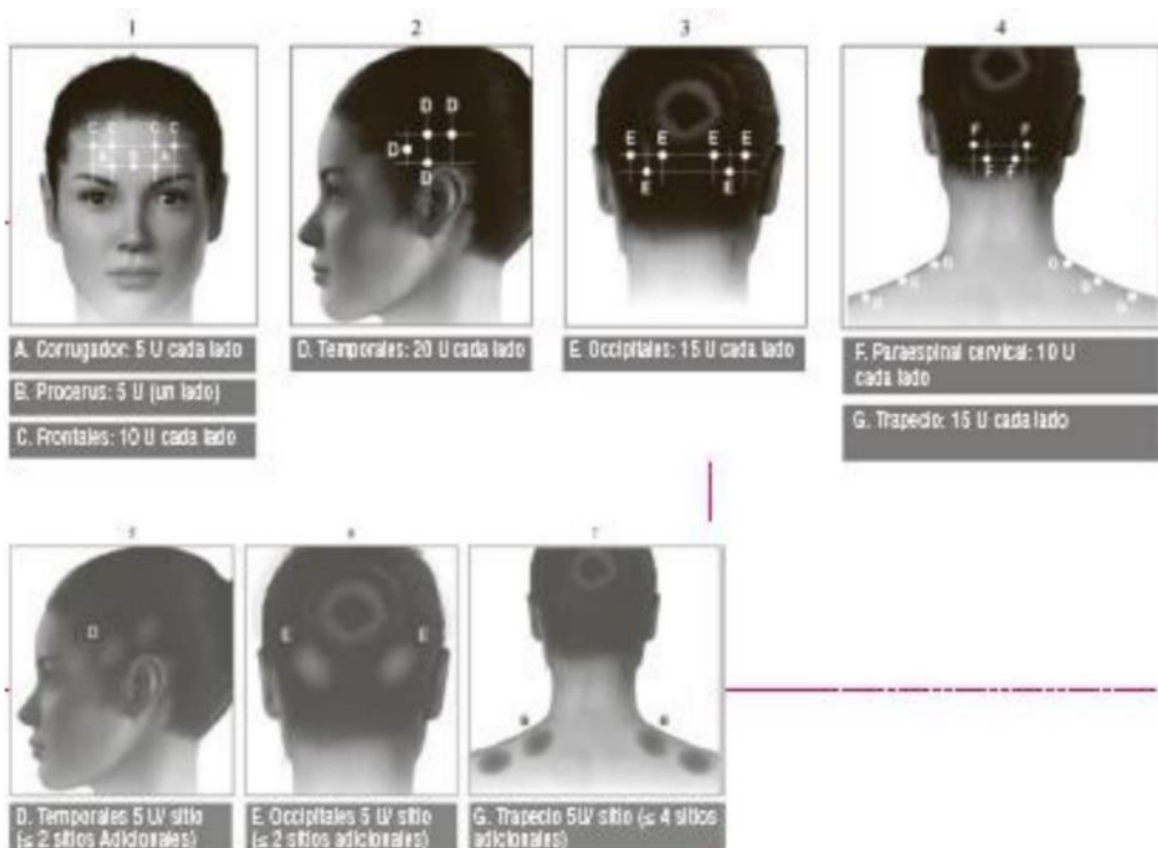
La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174)



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM ^a)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada

uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura

fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;

- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.3. BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20221199889 / 20241079642
Fecha : 04/04/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Toxina botulínica tipo A de clostridium botulinum – 200 U

Forma farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular por su acción como agente inhibidor de liberación de acetilcolina pre-sináptica, en las patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad

- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Tortícolis espasmódica
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013251 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.5.4., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión CCDS21 Febrero 2022 allegado mediante radicado 20241079642
- IPP Versión CCDS21 Febrero 2022 allegado mediante radicado 20241079642

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221199889 / 20241079642 se solicita evaluación de respuesta al Auto No. No 2023013251 emitido mediante Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.5.4., para el principio Clostridium boulinum toxina tipo A 200 U (BOTOX® 200 U) Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión CCDS21 Febrero 2022 fecha de revisión: Marzo 2024.

El interesado ajusta el ítem dosificación de acuerdo con la modificación solicitada, así: " debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con

especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica (...)"

También confirma que se ajusta la sección indicaciones como lo solicitado.

Para el requerimiento de la indicación “bruxismo temporo-maxilar”, actualizar a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

El interesado allega 30 referencias bibliográficas desde el año 2000 hasta la fecha que respaldan el uso del principio activo en esta indicación.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

- Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:

- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

-Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales

- **Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.**

Proctología: Fisura anal.

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

Nueva dosificación / grupo etario:

POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACIÓN

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

General

BOTOX® debe ser prescrito y administrado solo por profesionales médicos y odontólogos con especialidad relacionada en cada indicación, con entrenamiento en la administración de la toxina botulínica, con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un

intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento.

Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede

presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasma unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiografía. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

7. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
8. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
9. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente

ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento. La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

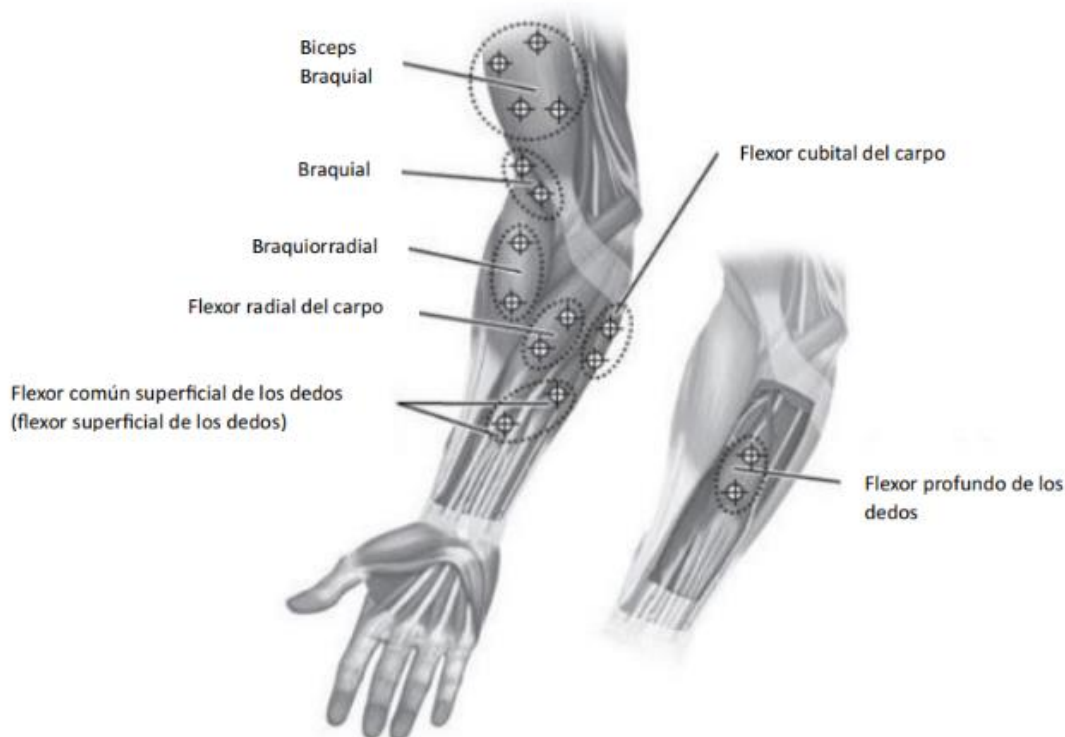
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



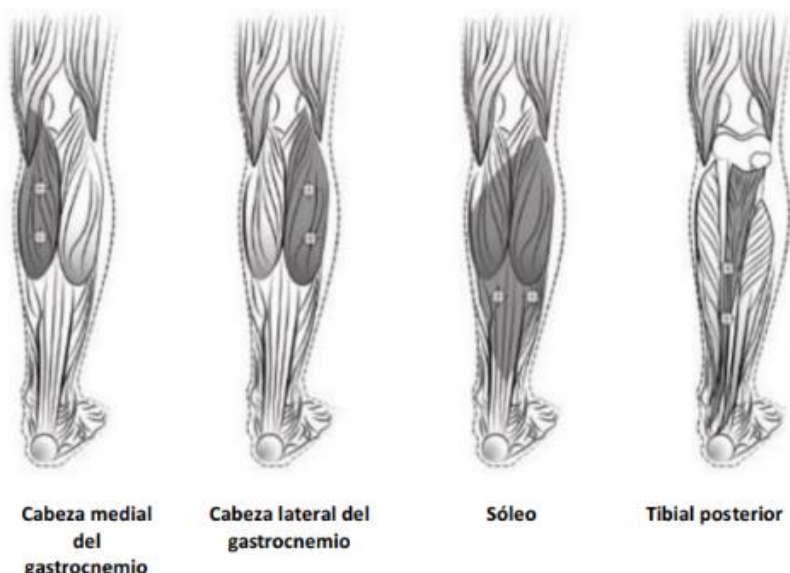
Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibialis Posterior	1,0 - 2,0	2 sitios

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)



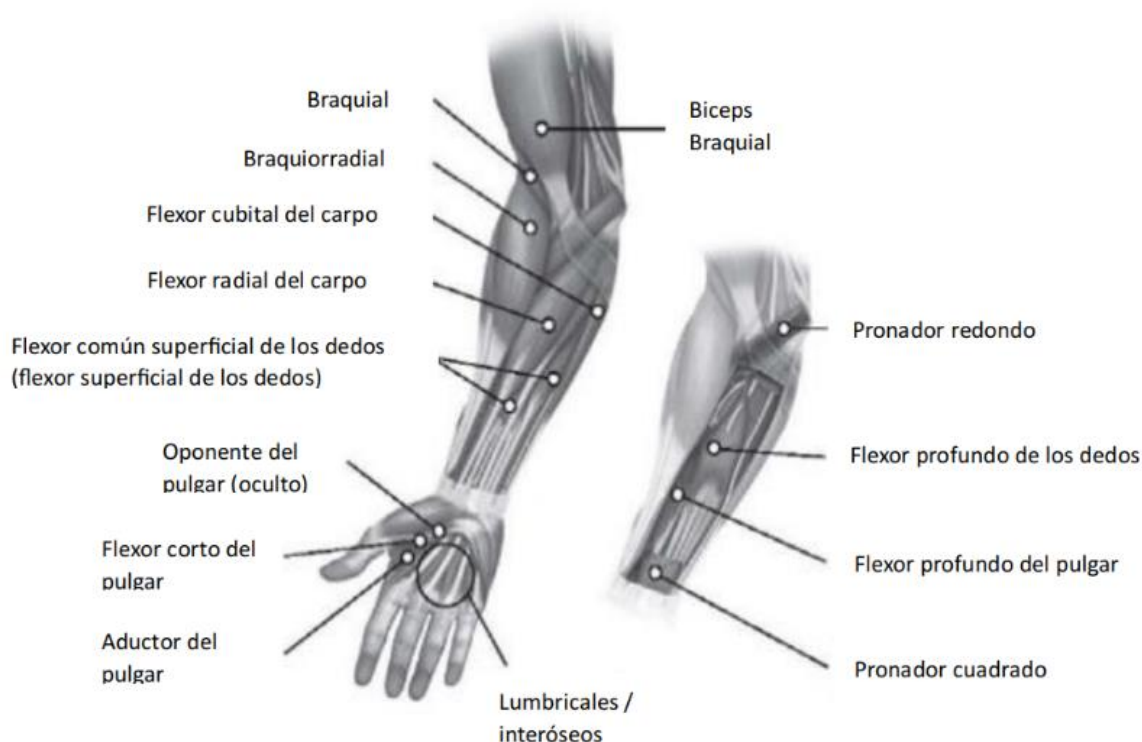
Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquiorradial	45 – 75 unidades; 1 a 2 sitios
	Braquial	30 – 50 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Pronador redondo	15 – 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 – 50 unidades; 1 sitio
	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
Dedos de la mano/mano	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 – 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 – 10 unidades; 1 sitio
Muñeca	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 – 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 – 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

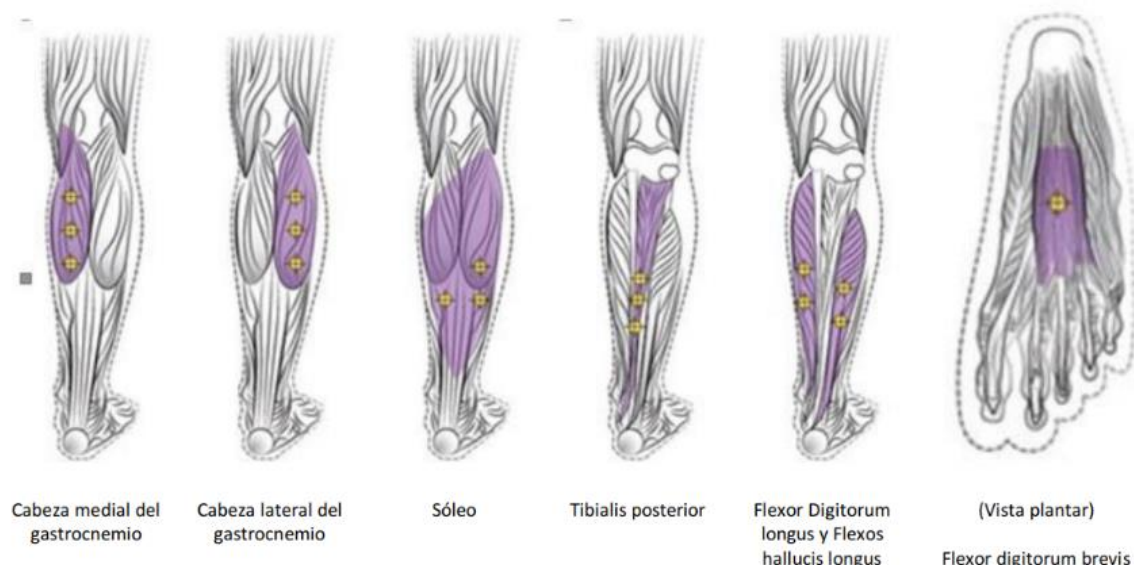
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoides. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoides.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoides posterior a través de un abordaje transcricóideo, supracricóideo o retrocricóideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente

- 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su

capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con

suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174)



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

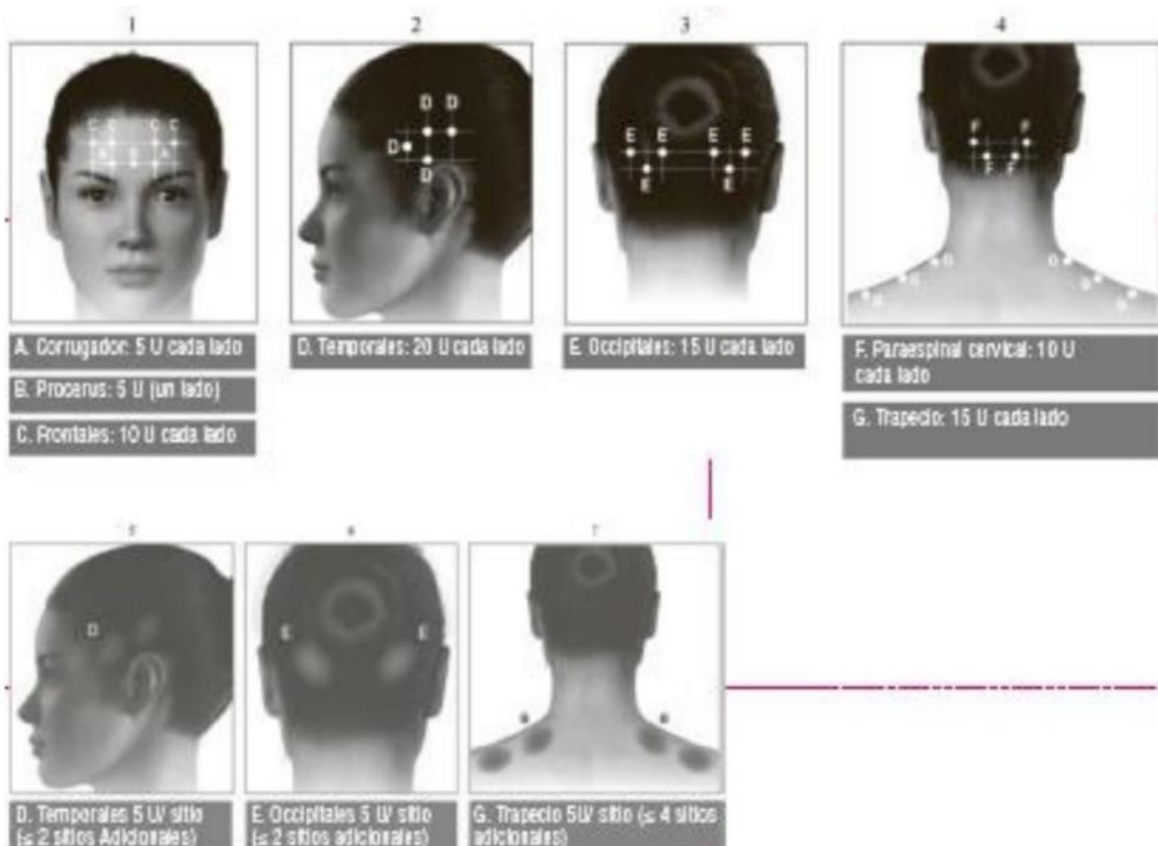
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la

136

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM-)
Corrugador ^b	10 unidades (2 sitios)
Frontal ^b	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital ^a	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal ^b	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales ^b	20 unidades (4 sitios)
Trapezio ^b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

^a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

^b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento. En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.4 DARZALEX® SC 120 mg/mL solución inyectable

Expediente : 20202939
Radicado : 20221259830 / 20241226375
Fecha : 09/03/2024
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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.

o 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.

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.

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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008660 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.6., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión CCDS 20 abril 2022

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221259830 / 20241226375 se presenta respuesta al Auto No. 2024008660, a los requerimientos emitido en concepto del Acta No14 del 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6 para el principio activo daratumumab en la indicación “...en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico”, en el que se recomendó requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional, incluidos resultados con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT03201965 (AMY3001/ANDROMEDA) que contribuya a disminuir las incertidumbres en relación con los potenciales beneficios y riesgos del uso de daratumumab en la indicación mencionada.

Argumenta que el diseño y tamaño de muestra del estudio NCT03201965 se debe ver en el contexto de necesidad médica insatisfecha en enfermedad huérfana, que la diferencia en

140

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la duración de tratamiento en los grupos del estudio NCT03201965 fue por toxicidad de la quimioterapia, la cual se limita a 6 ciclos y daratumumab se puede usar como mantenimiento con toxicidad aceptable. Informa que la publicación de Palladini (2012) evidenció correlación entre la variable respuesta hematológica con sobrevida global y que en el estudio NCT03201965 se demostró efecto en la variable principal respuesta hematológica completa en el análisis primario; aunque no se demostró diferencia estadísticamente significativa en la variable secundaria compuesta sobrevida libre de progresión- deterioro de órgano principal, si se evidencia una clara tendencia, que se ratifica en la diferencia estadísticamente significativa en el análisis ponderado de esta misma variable. Informa que a la fecha límite de respuesta al Auto no dispone de nuevos resultados del estudio NCT03201965 y que los dispondrá a finales de 2024. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

DARZALEX® SC 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.

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico.

Nueva dosificación/grupo etario

Dosificación y administración

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 DARZALEX™ 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, pomalidomida, carfilzomib) 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 o pomalidomida 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 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 (régimenes 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:

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 cíclico 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)

^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 recomendada para amiloidosis de cadena ligera

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 5 es para la terapia de combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para pacientes con amiloidosis de cadena ligera.

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 5: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para amiloidosis de cadena ligera en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona ([VCd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)^a

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

^a En el estudio clínico, DARZALEX® SC se administró hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 24 ciclos (aproximadamente 2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio.

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

^c 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 para prescribir 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 RRs 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).

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 RRs 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 RRs 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 (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.

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.

Administración

DARZALEX® SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea **DARZALEX® SC** para inyección subcutánea y no daratumumab intravenoso. La formulación subcutánea (SC) de **DARZALEX® SC** no está destinada a la administración intravenosa y debe administrarse mediante una inyección subcutánea únicamente.

DARZALEX® SC es para un solo uso y está listo para usar.

- **DARZALEX® SC** es compatible con el material de jeringas de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable.
- **DARZALEX® SC** debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas.
- Retirar el vial de **DARZALEX® SC** del refrigerador [2°C a 8°C (36°F a 46°F)] y dejar que alcance la temperatura ambiente [15°C a 30°C (59°F a 86°F)]. El vial no perforado puede almacenarse a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.
- Preparar la jeringa dosificadora en condiciones asépticas controladas y validadas.

- Para evitar que la aguja se atasque, conectar la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

Almacenamiento de jeringa preparada

- Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se usa inmediatamente, almacenar la solución de DARZALEX® SC hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental.

Administración

- Inyectar 15 mL de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX® SC en otros sitios del cuerpo ya que no hay datos disponibles.
- Los sitios de inyección deben rotarse para las inyecciones sucesivas.
- DARZALEX® SC nunca debe inyectarse en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Pausar o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie disminuyendo la velocidad de la inyección, se puede elegir un segundo sitio de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX® SC.
- Cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

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.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 705 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, 149 pacientes de un estudio controlado con activo, de fase 3 (Estudio MMY3013) que recibieron la formulación SC de

148

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), 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) o carfilzomib y dexametasona (D-Kd, n=66).

Los datos de seguridad de la formulación de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en pacientes con amiloidosis de cadenas ligera recientemente diagnosticada a partir de un estudio controlado con activo de fase 3 (estudio AMY3001) en el que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. (D-VCd, n = 193).

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 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 6 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 6: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
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 7.

Tabla 7: 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, D-Kd

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, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante y en combinación con carfilzomib y dexametasona (D-Kd) en pacientes con MM en recaída o refractario. 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; 8.3 meses (0 a 17 meses) para D-Kd.

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, hipertensión, dolor de cabeza, edema periférico y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd; 3% D-Kd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd; 3% D-Kd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 2% D-Kd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 0% D-Kd).

La Tabla 8 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 8: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) 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)		D-Kd (N=66)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales								
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0	9	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1	21	0
Diarrea	33	3	45	5	24	1	29	0
Vómitos	21	0	11	0	12	1	15	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración								
Pirexia	34	0	23	2	36	1	21	2
Astenia	24	3	29	3	15	0	21	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4	20	2
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0	20	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0	6	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0	3	0
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0	52	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0	12	2
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1	3	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0	6	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0	6	0
Hiper glucemia	1	1	12	9	1	1	9	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0	17	2
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0	11	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3	11	0
Mareo	10	0	9	0	9	0	5	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0	23	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	22	3	17	5	18	0	33	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	24	0	14	0	7	0	24	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1	23	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción	13	0	9	0	13	0	8	0
Prurito	12	0	3	0	6	1	6	0

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 9.

Tabla 9: 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)			D-Kd (N=66)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	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	47	6	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4	88	11	8
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3	68	18	0
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4	55	12	3
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12	83	29	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Tratamiento combinado: D-Pd

MMY3013 fue un estudio aleatorizado, abierto, control con activo, de fase 3 que comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (D-Pd) con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Pd) en pacientes mieloma múltiple en recaída o refractario que recibió por lo menos 1 tratamiento previo con lenalidomida y un inhibidor de proteasoma (PI, por sus siglas en inglés). La mediana de la duración del tratamiento fue 11.5 meses (0.13 a 36.17 meses) para D-Pd y 6.6 meses (0.03 a 27.33 meses) para Pd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, infección de las vías respiratorias superiores, astenia, diarrea y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2 % en el grupo D-Pd en comparación con el grupo Pd fueron neumonía (D-Pd 26 % frente a Pd 17 %), neutropenia (D-Pd 5 % frente a Pd 3 %), trombocitopenia (D-Pd: 3% frente a Pd: 1%) y síncope (D-Pd: 2% frente a Pd: 0%).

A continuación, en la Tabla 10 se resumen las reacciones adversas en el Estudio MMY3013:

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-Pd en el Estudio MMY3013

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Astenia	22	5	1	16	1	0
Pirexia	19	0	0	14	0	0
Edema periférico ^a	15	0	0	9	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ^b	38	17	5	27	13	2
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	1	0	22	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	22	5	0	14	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	13	0	0	8	0	0

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

^a Edema periférico incluye edema, edema periférico y e hinchazón periférica.

^b Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

^c Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, infecciones del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Tos incluye tos v tos productiva

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3013

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	51	15	0	57	15	0
Linfopenia	92	44	15	78	29	3
Neutropenia	96	36	48	83	43	20
Trombocitopenia	75	9	10	59	14	5
Leucopenia	95	42	22	81	35	4

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

Tratamiento combinado para la amiloidosis de cadena ligera

La seguridad de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) en comparación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) en pacientes con amiloidosis de cadena ligera recientemente diagnosticada se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado, de fase 3, AMY3001. La mediana de la duración del tratamiento fue 9.6 meses (rango: 0.03 a 21.16 meses) para D-VCd y 5.3 meses (rango: 0.03 a 7.33 meses) para VCd. Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, estreñimiento, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VCd en comparación con el grupo VCd fueron neumonía (D-VCd 9% frente a VCd 6%) y sepsis (D-VCd 5% frente a VCd 1%).

La Tabla 12 a continuación resume las reacciones adversas en AMY3001.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-VCd en el estudio AMY3001

Sistema de clasificación de órganos	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	40	1	0	21	1	0
Neumonía ^b	15	8	2	9	5	1
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	36	6	0	30	3	1
Estreñimiento	34	2	0	29	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	31	3	0	20	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Disnea ^c	26	3	1	20	4	0
Tos ^d	20	1	0	11	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	12	2	0	6	0	0
Artralgia	10	0	0	5	0	0
Espasmos musculares	10	1	0	5	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección	11	0	0	0	0	0

Clave: D-VCd = Daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd = bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana y viral del tracto respiratorio superior.

^b Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración y neumonía neumocócica.

^c Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^d Tos incluye tos y tos productiva.

^e Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la inyección de daratumumab

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio AMY3001

	D-VCd (N=193)			VCd (N=188)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	65	6	0	70	6	0
Trombocitopenia	45	2	1	40	3	1
Leucopenia	58	5	3	45	4	0
Neutropenia	29	3	3	18	4	0
Linfopenia	79	35	18	70	39	6

Clave: D-VCd = Daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona;

VCd = bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

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 14 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

155

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 14 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 14: 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 Reacciones adversas	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 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 ^a	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 15.

Tabla 15: 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-melfalan-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=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 8.2% 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 1.1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1% 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=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 7.7%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia general de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) y 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 de Grado 3

o 4 reportada con más frecuencia en los estudios. En estudios controlados con activo, ocurrieron discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones

en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab intravenoso, se reportaron las siguientes infecciones:

- **Infecciones de Grado 3 o 4:**
 - Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kd^a: 36%, Kd^a: 27%; D-Kd^b: 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%.
- **Infecciones de Grado 5 (fatal)**
 - Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kd^a: 5%, Kd^a: 3%; D-Kd^b: 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%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia de combinación con la formulación SC de DARZALEX® SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%;
- Infecciones de Grado 5 (Fatal): D-Pd: 5%, Pd: 3 %

En pacientes con amiloidosis de cadena ligera que recibieron terapia combinada con la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%
- Infecciones de Grado 5 (fatales): D-VCd: 1%, VCd: 1%

Trastornos cardíacos y miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera

La mayoría de los pacientes en el Estudio AMY3001 tenían miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera al inicio del estudio (D-VCd 72% frente a VCd 71%). Los trastornos cardíacos de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 11% de los pacientes con D-VCd en comparación con el 10% de los pacientes con VCd, mientras que los trastornos cardíacos graves ocurrieron en el 16% frente al 13% de los pacientes con D-VCd y VCd,

159

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respectivamente. Los trastornos cardíacos graves que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron insuficiencia cardíaca (D-VCd 6.2% frente a VCd 4.3%), paro cardíaco (D-VCd 3.6% frente a VCd 1.6%) y fibrilación auricular (D-VCd 2.1% frente a VCd 1.1%). Todos los pacientes con D-VCd que experimentaron trastornos cardíacos graves o fatales tenían miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera al inicio del estudio. La mediana de la duración del tratamiento más prolongada en el grupo D-VCd en comparación con el grupo VCd (9.6 meses frente a 5.3 meses, respectivamente) debe considerarse al comparar la frecuencia de los trastornos cardíacos entre los dos grupos de tratamiento. Las tasas de incidencia ajustadas por la exposición (número de pacientes con el evento por cada 100 pacientes-mes en riesgo) de los trastornos cardíacos generales de Grado 3 o 4 (1.2 frente a 2.3), insuficiencia cardíaca (0.5 frente a 0.6), paro cardíaco (0.1 frente a 0.0), y fibrilación auricular (0.2 frente a 0.1) fueron comparables en el grupo D-VCd frente al grupo VCd, respectivamente.

Con una mediana de seguimiento de 11.4 meses, las muertes totales (D-VCd 14% frente a VCd 15%) en el Estudio AMY3001 se debieron principalmente a miocardiopatía relacionada con amiloidosis de cadena ligera en ambos grupos de tratamiento.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 16.

Tabla 16: 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%)
Trastornos del sistema inmune
Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^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

^c Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3615 pacientes que recibieron daratumumab (n=898 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=2042), 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. Entre los pacientes con amiloidosis de cadena ligera recientemente diagnosticada (n = 193), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fue la 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 17. Las frecuencias se proporcionan 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	$< 1/10\ 000$, incluyendo reportes aislados
Desconocido	la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 17, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 17: 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
Infecciones e infestaciones COVID-19	Poco común

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión CCDS 20 abril 2022

3.4.2.5. DARZALEX® SC 120 mg/mL

Expediente : 20202939
Radicado : 20221282650 / 20241130110
Fecha : 28/05/2024
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Un ml de solución contiene 120 mg de daratumumab. Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1800 mg de daratumumab.

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024007458 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Modificación de indicaciones
Modificación de dosificación / grupo etario
Modificación de precauciones o advertencias
Modificación de reacciones adversas
IPP Versión CCDS 26 OCTUBRE 2020 allegado mediante radicado 20221282650

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221282650 / 20241130110 se presenta respuesta al Auto No. 2024007458 emitido con base en concepto del Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.2.3 para el principio activo daratumumab en la indicación *“En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos una línea de tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma”*, en la que se recomendó requerir al interesado para que presente información de resultados *con mayor tiempo de seguimiento del estudio APOLLO, justificar que en la indicación se incluya pacientes con solo una línea de tratamiento previa y datos sobre el efecto de la calidad de vida.*

En la respuesta al Auto, el interesado presenta datos del último corte del estudio APOLLO con fecha de corte 31 de mayo de 2022, el cual representa un tiempo adicional de seguimiento de 23 meses respecto al reporte allegado en el radicado inicial. Informa que con una mediana de seguimiento de 39.6 meses se evidenció un efecto positivo sobre la sobrevida global cuando se comparó el grupo DPd (Daratumumab, Pomalidomida y Dexametasona) respecto al grupo Pd (Pomalidomida y Dexametasona), puesto que de un total de 174 muertes observadas, 83 (55%) en el grupo DPd y 91 (59.5%) en el comparador Pd, el HR fue de 0.82 (IC 95%: 0.61, 1.11); señala que los perfiles de seguridad de ambos brazos del estudio permanecieron consistentes con lo reportado inicialmente, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

Justifica la indicación en pacientes con una línea de tratamiento previa con base en el argumento que el uso en primera línea de lenalidomida como parte del tratamiento estándar, conlleva mayor riesgo de refractariedad a lenalidomida en las siguientes líneas, lo que hace necesario tener alternativas a lenalidomida en segunda línea, en este caso pomalidomida; adicionalmente señala que por ser daratumumab de administración subcutánea y pomalidomida de administración oral, son un tratamiento que puede ser más conveniente que otros que se usan en la misma indicación.

Apoya la argumentación con análisis desagregado de los resultados del estudio APOLLO en el que se encontró para el grupo que había recibido una línea de tratamiento previa una mPFS de 14.1 meses en el grupo que recibió DPd versus 12.6 meses entre quienes recibieron Pd, HR 0.70 (IC 95% 0.30-1.67), en el grupo que había recibido dos o más líneas de tratamiento previas la mPFS fue 12.42 meses en el grupo que recibió DPd versus 6.54 meses entre quienes recibieron Pd, HR 0.61 (IC 95% 0.45-0.83).

Como evidencia adicional, para justificar el uso luego de una línea de tratamiento, informa resultados del estudio fase 2 MM-014 en el que la combinación de daratumumab, pomalidomida y dexametasona se evaluó en 112 pacientes, de los cuales el 62.5% había recibido una línea de tratamiento previo y el 75% eran refractarios a lenalidomida, en dicho estudio la tasa de respuesta global (ORR) en el grupo que recibió DPd luego primera línea fue de 78.6% versus 76.2% en aquellos que habían recibido dos o más líneas de tratamiento, resultados que considera consistentes con los datos desagregados del

estudio APOLLO en el que se reporta ORR 93.8% luego de primera línea vs 65.9% luego de 2 o más líneas de tratamiento.

Informa que no se encontraron cambios en la línea base en ninguno de los grupos con base a la puntuación de estatus de salud global con base en EORTC QLQ-C30 en ninguno de los grupos.

La Sala encuentra que la evidencia disponible señala que la combinación de daratumumab, pomalidomida y dexametasona comparada con pomalidomida más dexametasona en adultos con mieloma múltiple que han recibido uno o más tratamientos previos produce un efecto en la sobrevida libre de progresión (HR: 0.63 IC 95% 0.47 - 0.85); el análisis de subgrupo que solamente recibió un tratamiento previo no encuentra una diferencia estadísticamente significativa (HR: 0.70 IC 0.30 - 1.67); no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global (34.4 versus 23.7 meses; HR 0.82 IC 95% 0.61–1.11; $p=0.20$); no se evidencian diferencias importantes en las evaluaciones de calidad de vida y se encontraron diferencias en eventos adversos serios 50% en el grupo que recibió daratumumab versus 39%. La Sala considera que la adición de daratumumab a la combinación pomalidomida más dexametasona en adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo no representa un beneficio clínico sustancial, sin embargo, los datos sugieren que los pacientes que han recibido dos o más tratamientos previos y que son refractarios a lenalidomida se pueden beneficiar; por tanto, recomienda aprobar la modificación de indicación para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada mL contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mieloma múltiple:

- **Daratumumab (Darzalex® SC)** en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- **Daratumumab (Darzalex® SC)** en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- Daratumumab (Darzalex® SC) como monoterapia está indicado 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.
- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con pomalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento.

Amiloidosis de cadena ligera:

- Daratumumab (Darzalex® SC) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadena ligera de reciente diagnóstico.

Dosificación y administración

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 DARZALEX® 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, pomalidomida, carfilzomib) 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 o pomalidomida 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 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:

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 cíclico 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)

^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:

168

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 RRIIs 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).

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 (menores de 18 años de edad)

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 (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. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

170

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administración

DARZALEX® SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea DARZALEX® SC para inyección subcutánea y no daratumumab intravenoso. La formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC no está destinada a la administración intravenosa y debe administrarse mediante una inyección subcutánea únicamente.

DARZALEX® SC es para un solo uso y está listo para usar.

- **DARZALEX® SC es compatible con el material de jeringas de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable.**
- **DARZALEX® SC debe inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas.**
- **Retirar el vial de DARZALEX® SC del refrigerador [2°C a 8°C (36°F a 46°F)] y dejar que alcance la temperatura ambiente [15°C a 30°C (59°F a 86°F)]. El vial no perforado puede almacenarse a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.**
- **Preparar la jeringa dosificadora en condiciones asépticas controladas y validadas.**
- **Para evitar que la aguja se atasque, conectar la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.**

Almacenamiento de jeringa preparada

Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se usa inmediatamente, almacenar la solución de DARZALEX® SC hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental.

Administración

- **Inyectar 15 mL de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX® SC en otros sitios del cuerpo ya que no hay datos disponibles.**
- **Los sitios de inyección deben rotarse para las inyecciones sucesivas.**

- **DARZALEX® SC nunca debe inyectarse en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.**
- **Pausar o ralentizar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie disminuyendo la velocidad de la inyección, se puede elegir un segundo sitio de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.**
- **Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX® SC.**
- **Cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.**

Contraindicaciones

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

Precauciones y Advertencias

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 9% (77/898) 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 0.07-83 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, hipotensión y visión borrosa. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia y eventos adversos oculares (incluyendo derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado) (ver sección *Reacciones adversas*).

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 RRIIs 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. Si se presentan síntomas oculares, interrumpir la infusión de DARZALEX® SC y buscar una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX® SC (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.

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

173

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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)

174

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 (ver sección *Estudios clínicos*).

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de DARZALEX® SC 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 DARZALEX® SC 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 DARZALEX® SCM.

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.

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® SC 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® SC, 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® SC 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.

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 705 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, 149 pacientes de un estudio controlado con activo, de fase 3 (Estudio MMY3013) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd), 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) o carfilzomib y dexametasona (D-Kd, n=66).

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 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, D-Kd

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, en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante y en combinación con carfilzomib y dexametasona (D-Kd) en pacientes con MM en recaída o refractario. 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; 8.3 meses (0 a 17 meses) para D-Kd.

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, hipertensión, dolor de cabeza, edema periférico y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd; 3% D-Kd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd; 3% D-Kd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 2% D-Kd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd; 0% D-Kd).

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 ($\geq 10\%$) 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)		D-Kd (N=66)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales								
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0	9	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1	21	0
Diarrea	33	3	45	5	24	1	29	0
Vómitos	21	0	11	0	12	1	15	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración								
Pirexia	34	0	23	2	36	1	21	2
Astenia	24	3	29	3	15	0	21	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4	20	2
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0	20	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0	6	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0	3	0
Infecciones e infestaciones								
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0	52	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0	12	2
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1	3	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición								
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0	6	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0	6	0

Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1	9	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo								
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0	17	2
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0	11	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0	9	0
Trastornos del sistema nervioso								
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3	11	0
Mareo	10	0	9	0	9	0	5	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0	23	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	22	3	17	5	18	0	33	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos								
Tos ^e	24	0	14	0	7	0	24	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1	23	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo								
Erupción	13	0	9	0	13	0	8	0
Prurito	12	0	3	0	6	1	6	0
Trastornos vasculares								
Hipertensión ^g	13	6	2	2	1	1	32	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema generalizado, 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, infección viral del tracto respiratorio superior

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

^g 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 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)			D-Kd (N=66)		
	Todo s los grad os (%)	Grad o 3 (%)	Grad o 4 (%)	Todo s los grad os (%)	Grad o 3 (%)	Grad o 4 (%)	Todo s los grad os (%)	Grad o 3 (%)	Grad o 4 (%)	Tod os los grad os (%)	Grad o 3 (%)	Grad o 4 (%)

180

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0	47	6	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4	88	11	8
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3	68	18	0
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4	55	12	3
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12	83	29	21

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; D-Kd= Daratumumab SC-carfilzomib-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Tratamiento combinado: D-Pd

MMY3013 fue un estudio aleatorizado, abierto, control con activo, de fase 3 que comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (D-Pd) con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona (Pd) en pacientes mieloma múltiple en recaída o refractario que recibió por lo menos 1 tratamiento previo con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (PI, por sus siglas en inglés). La mediana de la duración del tratamiento fue 11.5 meses (0.13 a 36.17 meses) para D-Pd y 6.6 meses (0.03 a 27.33 meses) para Pd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron fatiga, infección de las vías respiratorias superiores, astenia, diarrea y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2 % en el grupo D-Pd en comparación con el grupo Pd fueron neumonía (D-Pd 26 % frente a Pd 17 %), neutropenia (D-Pd 5 % frente a Pd 3 %), trombocitopenia (D-Pd: 3% frente a Pd: 1%) y síncope (D-Pd: 2% frente a Pd: 0%).

A continuación, en la Tabla 9 se resumen las reacciones adversas en el Estudio MMY3013:

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo D-Pd en el Estudio MMY3013

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Astenia	22	5	1	16	1	0
Pirexia	19	0	0	14	0	0
Edema periférico ^a	15	0	0	9	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía ^b	38	17	5	27	13	2
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	1	0	22	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	22	5	0	14	1	0

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	13	0	0	8	0	0

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

^a Edema periférico incluye edema, edema periférico y e hinchazón periférica.

^b Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

^c Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por el virus respiratorio sincitial, infecciones del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Tos incluye tos y tos productiva

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 10.

Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3013

	D-Pd (N=149)			Pd (N=150)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	51	15	0	57	15	0
Linfopenia	92	44	15	78	29	3
Neutropenia	96	36	48	83	43	20
Trombocitopenia	75	9	10	59	14	5
Leucopenia	95	42	22	81	35	4

Clave: D-Pd: Daratumumab-pomalidomida-dexametasona, Pd= Pomalidomida-dexametasona

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 11 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 11 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 11: 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 Reacciones adversas	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 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	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

superior ^d										
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
Resfrío	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, moniliiasis 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 12.

Tabla 12: 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=3 64	Rd N=36 5	D-VMP N=346	VMP N=35 4	D-VTd N=53 6	VTd N=53 8	D-Rd N=28 3	Rd N=28 1	D-Vd N=24 3	Vd N=23 7	D-Pd N=10 3
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=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 8.2% 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 1.1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1% 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 (ver sección Advertencias y Precauciones).

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=898) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 7.7%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. La ISR más comunes (>1%) fue eritema.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia general de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) y 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 de Grado 3 o 4 reportada con más frecuencia en los estudios. En estudios controlados con activo, ocurrieron discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab intravenoso, se reportaron las siguientes infecciones:

- Infecciones de Grado 3 o 4:
 - Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 28%, 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%.

186

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Infecciones de Grado 5 (fatal)
 - Estudios de pacientes en reacaída/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%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia de combinación con la formulación SC de DARZALEX® SC, se reportó lo siguiente:

- Infecciones de Grado 3 o 4: D-Pd: 28%, Pd: 23%;
- Infecciones de Grado 5 (Fatal): D-Pd: 5%, Pd: 3 %

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 13.

Tabla 13: 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%)
Trastornos del sistema inmune
Hipogammaglobulinemia ^c (2%)

^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

^c Hipogammaglobulinemia, inmunoglobulina G disminuida en sangre, inmunoglobulinas disminuidas.

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3615 pacientes que recibieron daratumumab (n=898 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=2042), 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 14. Las frecuencias se proporcionan 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 $< 1/10\ 000$, incluyendo reportes aislados

Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 14, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 14: 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
Infecciones e infestaciones COVID-19	Poco común

Sobredosis

Síntomas y signos

No ha habido experiencia de sobredosificación en los estudios clínicos con la formulación subcutánea de DARZALEX® SC.

Tratamiento

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis por DARZALEX® SC. En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado por cualquier signo o síntoma de efectos adversos y se debe instituirse inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. RYBELSUS® 3 mg TABLETAS

Expediente : 20171148
Radicado : 20221180207 / 20231336388
Fecha : 20/12/2023
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición: Semaglutida 3 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023010012 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.9., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336388 de respuesta de auto.
- IPP CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336388 de respuesta de auto.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023010012 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.9.

En su respuesta propone unificar el texto de la IPP del producto "Rybelsus" con el del producto "Ozempic", en lo relacionado con la advertencia atinente a insuficiencia renal al aprobado, así: "Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida".

Sustenta su solicitud en los datos de seguridad del programa de estudios clínicos fase III de semaglutida oral con 4116 pacientes tratados con Rybelsus® (y 2236 pacientes tratados con el comparador) y en el estudio de farmacología en pacientes con falla renal leve, moderada y severa NN9924-4079, los cuales no muestran un impacto clínicamente relevante en los diferentes estadios de falla renal, examinando el perfil farmacocinético de semaglutida. Afirma, además, que desde el inicio de la comercialización del producto a nivel mundial en 2017 hasta la fecha no se han identificado alertas de seguridad con el producto de la referencia en pacientes con insuficiencia renal.

Tras el análisis de la información anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado en el sentido de acoger el texto de la IPP propuesto en el apartado "Pacientes con insuficiencia renal": Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida. Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información:

Modificación de dosificación / grupo etario:

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de datos de eficacia y seguridad clínica).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica)

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa.

Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modificación de precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino-dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes. No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento.

Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Modificación de reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal. Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia	Eructos	Pancreatitis aguda.
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la	Disminución de peso	

		amilasa		
--	--	---------	--	--

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presento náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La discontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la discontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Modificación de interacciones

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (Cmáx) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o Cmáx de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o Cmáx de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o Cmáx de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la C_{máx} en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS versión 3.0 y la información para prescribir CCDS versión 3.0 allegados mediante Radicado 20231336388 de respuesta de Auto.

3.5.2. RYBELSUS® 7 mg TABLETAS

Expediente : 20204361
Radicado : 20221180213 / 20231336909
Fecha : 21/12/2023
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición: Semaglutida 7 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009832 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.7., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336909
- IPP CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336909

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023010012 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.7.

En su respuesta propone unificar el texto de la IPP del producto "Rybelsus" con el del producto "Ozempic", en lo relacionado con la advertencia atinente a insuficiencia renal al aprobado, así: "Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida".

Sustenta su solicitud en los datos de seguridad del programa de estudios clínicos fase III de semaglutida oral con 4116 pacientes tratados con Rybelsus® (y 2236 pacientes tratados con el comparador) y en el estudio de farmacología en pacientes con falla renal leve, moderada y severa NN9924-4079, los cuales no muestran un impacto clínicamente relevante en los diferentes estadios de falla renal, examinando el perfil farmacocinético de semaglutida. Afirma, además, que desde el inicio de la comercialización del producto a nivel mundial en 2017 hasta la fecha no se han identificado alertas de seguridad con el producto de la referencia en pacientes con insuficiencia renal.

Tras el análisis de la información anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado en el sentido de acoger el texto de la IPP propuesto en el apartado "Pacientes con insuficiencia renal": Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida. Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Modificación de dosificación / grupo etario:

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de datos de eficacia y seguridad clínica).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica)

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa.

Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modificación de precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino-dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron

la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardiaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes. No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento.

Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Modificación de reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3^a

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal. Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis	Eructos	Pancreatitis aguda.

		Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presentaron náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3ª, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de

retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Nuevas interacciones

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (Cmáx) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o Cmáx de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la C_{máx} en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS versión 3.0 y la información para prescribir CCDS versión 3.0 allegados mediante radicado 20231336388 de respuesta de Auto.

3.5.3. RYBELSUS® 14 mg TABLETAS

Expediente : 20204362
Radicado : 20221180216 / 20231336311
Fecha : 20/12/2023
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición: Semaglutida 14 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Rybelsus® (semaglutida) está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009833 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.9., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

203

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336311
- IPP CCDS versión 3.0 allegado mediante radicado 20231336311

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023009833 emitido mediante Acta No. 5 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.5.9.

En su respuesta propone unificar el texto de la IPP del producto "Rybelsus" con el del producto "Ozempic", en lo relacionado con la advertencia atinente a insuficiencia renal al aprobado, así: "Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida".

Sustenta su solicitud en los datos de seguridad del programa de estudios clínicos fase III de semaglutida oral con 4116 pacientes tratados con Rybelsus® (y 2236 pacientes tratados con el comparador) y en el estudio de farmacología en pacientes con falla renal leve, moderada y severa NN9924-4079, los cuales no muestran un impacto clínicamente relevante en los diferentes estadios de falla renal, examinando el perfil farmacocinético de semaglutida. Afirma además, que desde el inicio de la comercialización del producto a nivel mundial en 2017 hasta la fecha no se han identificado alertas de seguridad con el producto de la referencia en pacientes con insuficiencia renal.

Tras el análisis de la información anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado en el sentido de acoger el texto de la IPP propuesto en el apartado "Pacientes con insuficiencia renal": Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal es limitada. Se debe tener precaución al tratar estos pacientes con semaglutida. Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información:

Nueva dosificación / grupo etario:

Esquema posológico

La dosis inicial de Rybelsus® es de 3 mg una vez al día. Luego de 1 mes, se debe aumentar la dosis hasta una dosis de mantenimiento de 7 mg una vez al día. Si se requieren beneficios adicionales luego de al menos un mes en la dosis de 7 mg, se puede aumentar la dosis a una dosis de mantenimiento de 14 mg una vez al día.

La dosis única diaria máxima recomendada de Rybelsus® es de 14 mg. No se ha estudiado la administración de dos tabletas de 7 mg para lograr el efecto de una dosis de 14 mg y, por lo tanto, no se recomienda.

Rybelsus® puede ser usado como monoterapia o en combinación con uno o más medicamentos hipoglucemiantes (Ver sección de datos de eficacia y seguridad clínica).

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con metformina y/o un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) o tiazolidinediona, se puede continuar con la dosis actual de metformina y/o SGLT2i/tiazolidinediona.

Cuando Rybelsus® es usado en combinación con una sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No se requiere el auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de Rybelsus®. Es necesario realizar un auto monitoreo de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, especialmente cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus® y se reduce la insulina. Se recomienda un enfoque escalonado para la reducción de la insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada (Ver sección Información preclínica)

Género

No se requiere un ajuste de la dosis según el género.

Raza y etnia

No se requiere un ajuste de la dosis según la raza o etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia hepática severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa.

Experiencia con el uso de semaglutida en pacientes con insuficiencia renal severa es limitada. Se debe tener cuidado cuando se tratan pacientes con dicha condición con semaglutida.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Rybelsus® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias

Rybelsus® no debe utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. La cetoacidosis diabética ha sido reportada en pacientes insulino-dependientes quienes la han descontinuado rápidamente o redujeron la dosis de insulina cuando iniciaron el tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1

No hay experiencia terapéutica en pacientes con falla cardíaca congestiva New York Heart Association (NYHA) clase IV y semaglutida, por tanto, no se recomienda en esos pacientes. No hay experiencia terapéutica con Rybelsus® en pacientes con cirugía bariátrica.

Efectos gastrointestinales y deshidratación

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales que pueden causar deshidratación, lo cual, en casos infrecuentes, puede conllevar a un deterioro de la función renal. Pacientes tratados con semaglutida deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la disminución de fluidos.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender Rybelsus®; si se confirma, no se debe reiniciar el medicamento.

Se debe tener precaución en aquellos pacientes con antecedentes de pancreatitis.

A falta de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, solo los aumentos de las enzimas pancreáticas por sí solos no son un indicador de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

Los pacientes tratados con Rybelsus® en combinación con una sulfonilurea o insulina pueden presentar un aumento en el riesgo de hipoglucemia. Se puede disminuir el riesgo de hipoglucemia al reducir la dosis de sulfonilurea o insulina cuando se inicia el tratamiento con Rybelsus®.

Retinopatía diabética

La mejora rápida en el control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. El control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética. Se debe hacer seguimiento a los pacientes con antecedentes de retinopatía diabética para detectar empeoramiento y tratarlos de acuerdo con las directrices clínicas.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En 10 estudios fase 3a, 5707 pacientes se expusieron a Rybelsus® solo o combinado con otros hipoglucemiantes. La duración del tratamiento varió de 26 a 78 semanas.

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en estudios clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náusea, diarrea y vómito. En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla 1 enumera las reacciones adversas identificadas en todos los estudios en fase 3a en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (se describe en mayor detalle en la sección de datos de eficacia y seguridad clínica). Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en una agrupación de los estudios fase 3a excluido el estudio de desenlaces cardiovasculares.

Las reacciones se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuente: ($\geq 1/10$); frecuente: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y muy raro: ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas de estudios controlados en fase 3ª

MedDRA clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad***	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de nutrición.	Hipoglucemia cuando se utiliza con insulina o Sulfonilurea*	Hipoglucemia cuando se utiliza con otros antidiabéticos orales* Disminución del apetito		
Desordenes oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética**		
Trastornos cardíacos			Aumento de la frecuencia cardíaca	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómito Dolor abdominal. Distensión	Eructos	Pancreatitis aguda.

		abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Flatulencia		
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis	
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Fatiga		
Investigaciones		Aumento de la lipasa Aumento de la amilasa	Disminución de peso	

* Hipoglucemia nivel 2 (ADA 2018, < 3.0 mmol/L o <54 mg/dL)

**Complicaciones de la retinopatía diabética es un compuesto de la fotocoagulación retinal, tratamiento con agentes intravítreas, hemorragia vítrea y ceguera relacionada a la diabetes (poco común). La frecuencia es basada en los resultados del estudio cardiovascular con semaglutida subcutánea, pero no puede ser excluido el riesgo de complicaciones de retinopatía diabética identificadas que también aplican para Rybelsus®

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Se observó hipoglucemia severa, principalmente cuando se utilizó Rybelsus® con una sulfonilurea (<0.1 % de los pacientes, <0.001 eventos/años-paciente) o insulina (1.1 % de los pacientes, 0.013 eventos/años-paciente). Se observaron pocos episodios (0.1 % de pacientes, 0.001 eventos/años-paciente) con Rybelsus® combinada con antidiabéticos orales distintos a sulfonilurea.

Reacciones adversas gastrointestinales

Se presento náuseas en 15 %, diarrea en el 10 % y vómito en 7 % de pacientes cuando se trataron con Rybelsus®. La mayoría de los eventos fueron de leves a moderados en gravedad y de corta duración. Los eventos conllevaron a la suspensión del tratamiento en el 4 % de pacientes. Los eventos se informaron con más frecuencia durante los primeros meses del tratamiento.

Pancreatitis aguda confirmada por adjudicaciones ha sido reportada en estudios fase 3^a, semaglutida (<0.1%) y el comparador (0.2%). En el estudio de seguridad cardiovascular, la frecuencia de casos confirmados de pancreatitis aguda fue del 0,1 % para la semaglutida y del 0,2 % para el placebo.

Complicaciones de retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años, en el que participaron 3,297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, con diabetes de larga duración y deficiencias en el control de la glucemia, se presentaron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3.0 %), en comparación con el placebo (1.8 %).

Esto fue observado en pacientes tratados con insulina con retinopatía diabética conocida. La diferencia de tratamiento aparece temprano y persisten a través del estudio. La evaluación sistémica de la complicación de la retinopatía diabética fue realizada solo en los resultados de los estudios clínicos con semaglutida subcutánea.

En los estudios clínicos con Rybelsus® hasta 18 meses de duración que involucraron 6352 pacientes con DMT2, se reportaron eventos adversos relacionados con retinopatía diabética en proporciones similares de los pacientes tratados con semaglutida (4.2%) y el comparador (3.8%)

Descontinuación por causa de un evento adverso

La descontinuación del tratamiento por causa de eventos adversos fue del 9 % en pacientes tratados con Rybelsus®. Los eventos adversos más frecuentes que conllevaron a la descontinuación fueron gastrointestinales.

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con el agonista del receptor GLP-1. En los estudios de fase 3a, la media cambio de 0 a 4 latidos por minuto (lpm) con respecto a la línea base de 69 a 76 fue observado en pacientes tratados con Rybelsus®.

Modificación de interacciones

Los estudios in vitro demostraron una posibilidad muy baja de que semaglutida inhiba o induzca las enzimas CYP, y de inhibir los transportadores de medicamentos. Semaglutida retrasa el vaciamiento gástrico, lo que puede influir en la absorción de otros medicamentos orales.

Efectos de Rybelsus® sobre otros medicamentos como Tiroxina.

La exposición total (ABC) de tiroxina (ajustada a niveles endógenos) aumentó en 33 % tras la administración de una sola dosis de levotiroxina. La exposición máxima (C_{máx}) permaneció sin cambios. Se debe considerar el monitoreo de los parámetros tiroideos cuando se tratan pacientes con Rybelsus® al mismo tiempo que con levotiroxina.

Warfarina

Semaglutida no cambió el ABC o C_{máx} de R- y S-warfarina siguiendo una dosis única de warfarina, y los efectos farmacodinámicos de warfarina medidos por la tasa normalizada internacional (INR) no fueron afectados de manera clínicamente relevante. Sin embargo, al iniciar del tratamiento de semaglutida en pacientes con warfarina u otros derivados de cumarina, se recomienda monitorear frecuentemente la INR

Rosuvastatina

El ABC de la rosuvastatina aumentó en un 41 % (IC 90 %: 24; 60) cuando se coadministra con semaglutida. Basado en el amplio índice terapéutico de rosuvastatina la magnitud de los cambios en la exposición no se considera clínicamente relevante

Digoxina, anticonceptivos orales, metformina, furosemida

No se observaron cambios clínicamente relevantes en el ABC o C_{máx} de digoxina, anticonceptivos orales (que contienen etinilestradiol y levonorgestrel), metformina o furosemida cuando se administra concomitantemente con semaglutida

La interacción con medicamentos con baja biodisponibilidad (F:1%) no ha sido evaluada

Efectos de otros medicamentos sobre Rybelsus®

Omeprazol

No se observaron cambios clínicamente significativos en el ABC o C_{máx} de semaglutida cuando se administró con omeprazol.

En un ensayo que investiga la farmacocinética de semaglutida coadministrada con otras cinco (5) tabletas, el ABC de semaglutida disminuyó en un 34% y la C_{máx} en un 32%. Esto sugiere que la presencia de múltiples tabletas en el estómago influye en la absorción de semaglutida si se administra al mismo tiempo. Después de administrar la semaglutida, los pacientes deben esperar 30 minutos antes de tomar otros medicamentos orales.

Interacción con alimentos

La ingesta concomitante de alimentos reduce la exposición de semaglutida.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS versión 3.0 y la información para prescribir CCDS versión 3.0 allegados mediante radicado 20231336388 de respuesta de Auto.

3.5.4. STRENSIQ® 100 mg/mL Solución inyectable.

Expediente : 20106677
Radicado : 20221281442 / 20241263897
Fecha : 10/10/2024
Interesado : ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: (Del Registro)

Strensiq® 100 mg/ml solución inyectable
Cada ml de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa*.
Cada vial contiene 0,8 ml de solución y 80 mg de asfotasa alfa (100 mg/ml).

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Strensiq (asfotasa alfa) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024012739 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.5.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión PIL Clave: III-2024, CCDS V4.0 de 04 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241263897
- IPP Versión CCDS V4.0 de 04 de octubre de 2024 allegado mediante radicado 20241263897

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2024012739 mediante el Acta No. 16 de 2023 numeral 3.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda al interesado que debe retirar del ítem de advertencias el siguiente texto, dado que la contraindicación en caso de hipersensibilidad, como lo señaló previamente, es absoluta y no relativa:

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria. La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

211

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana.
Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Dosis olvidada

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos

Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico.

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones:

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección (ver sección 4.2).

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-

213

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes.

La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral. Ver sección 5.1.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1) (edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74 %). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

²- Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa.

Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia (ver sección 4.4). Asimismo, se han recibido algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad (ver sección 5.2). Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

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. Para el reporte de eventos adversos o información de seguridad remítase a:

Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 ALDURAZYME®

Expediente : 19961931
Radicado : 20221265662 / 20241171713
Fecha : 10/07/2024
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 2,9 mg de Laronidasa en un volumen extraíble de 5,0 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

218

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024004466 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 68742 Basado en FDA label and CCDS 2011-12-28, REV ABRIL/2014, allegado mediante radicado 20221265662
- IPP Versión 68742 Basado en FDA label and CCDS 2011-12-28, REV ABRIL/2014, allegado mediante radicado 20221265662

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221265662 / 20241171713 referente al producto **ALDURAZYME®**, solución inyectable en vial que contiene 2,9 mg de laronidasa en un volumen extraíble de 5,0 ml, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde Auto No. 2024004466 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.1.

En lo relacionado con evaluación farmacológica, el titular allega inserto e información para prescribir corregidos con los siguientes apartes: ““Después de diluido **ALDURAZYME®** debe administrarse de inmediato. Este producto no contiene conservantes. Si no es posible su uso inmediato, el producto diluido se puede almacenar hasta por 24 horas a temperaturas entre 2°C y 8°C. Después de este tiempo el producto diluido que no haya sido usado debe desecharse”.

Por lo anterior, se recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 2,9 mg de Laronidasa en un volumen extraíble de 5,0 ml.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis I (MPS I; deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia

Pacientes tratados con Aldurazyme pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión (incluyendo anafilaxia). Algunas de estas reacciones fueron potencialmente mortales e incluyeron insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria, estridor, taquipnea, broncoespasmo, trastorno obstructivo de las vías respiratorias, hipoxia, hipotensión, bradicardia y urticaria.

En los estudios clínicos, un paciente desarrolló una reacción anafiláctica severa aproximadamente 3 horas después de la iniciación de la infusión (a la semana 62 de tratamiento) que consistió en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. La obstrucción de las vías aéreas superiores relacionadas con MPS I puede haber contribuido a la severidad de la reacción. Adicionalmente, un paciente de 3 años severamente afectado, tratado con producto comercial, experimentó una reacción anafiláctica y un paro respiratorio.

La mayoría de las reacciones asociadas a la infusión (RAIs) pueden ser controladas disminuyendo la velocidad de infusión y/o tratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales. Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas severas, debe discontinuarse inmediatamente la infusión de aldurazyme e iniciarse un tratamiento adecuado.

Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de readministrar aldurazyme® después de una reacción anafiláctica o alérgica grave. Se debe tener cuidado extremo, con medidas adecuadas de resucitación disponibles, si se toma la decisión de readministrar el producto.

General

Los pacientes con enfermedad aguda al momento de la infusión de aldurazyme® parecen estar en mayor riesgo de padecer reacciones relacionadas a la infusión. Debe darse especial consideración al estado clínico del paciente antes de la administración de aldurazyme®.

Se recomienda enfáticamente que los pacientes reciban antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de comenzar la infusión (ver REACCIONES ADVERSAS). Si ocurriera una reacción, independientemente del pretratamiento, la disminución de la velocidad de infusión, la interrupción transitoria de la infusión y/o la administración de antipiréticos y/o antihistamínicos adicionales, pueden mejorar los síntomas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Ensayos de laboratorio útiles para el monitoreo de los pacientes

La evaluación de la bioactividad durante los estudios clínicos incluyó cambios en los niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG), que demostraron disminuir en pacientes tratados con aldurazyme® comparados con los tratados con placebo.

Como observado en los estudios clínicos, es de esperar que los pacientes desarrollen anticuerpos al aldurazyme®. Se recomienda enfáticamente que los pacientes sean monitoreados por la formación de anticuerpos IgG.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de aldurazyme®.

Laronidasa IV administrada en dosis hasta de 3,6 mg / kg (6,2 veces la dosis humana) no tienen ningún efecto sobre la fertilidad y la función reproductora de ratas machos y hembras).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en ratas macho y hembra que no revelaron evidencias de deterioro de la fertilidad ni de perjuicio al feto a causa de aldurazyme®. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, aldurazyme® debe usarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario.

Labor de parto y alumbramiento

Nada especificado.

Lactancia

No se sabe si aldurazyme® se excreta en la leche humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, deben tomarse las precauciones necesarias si se administra aldurazyme® a una mujer en período de lactancia.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre los efectos de laronidasa en fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo adverso significativo (ver sección: datos no clínicos de seguridad).

Uso pediátrico en general, la seguridad y eficacia del tratamiento de aldurazyme® administrado a 0,58 mg/kg (100 u/kg) cada semana en pacientes pediátricos es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de aldurazyme® se evaluó a las 52 semanas, en un estudio clínico de etiqueta abierta, no controlado en 20 pacientes con mps i, con edades entre los 6 meses a los 5 años de edad, y se encontró que era similar a la seguridad y la eficacia de Aldurazyme® en pacientes pediátricos de 6 a 18 años, y adultos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Aldurazyme® no incluyeron pacientes de 65 años y más. No se conoce si ellos responden de manera diferente respecto a los pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios con aldurazyme® sobre los efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinaria pesada.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente las interacciones medicamentosas.

No se han realizado estudios de metabolismo in vitro.

Medicamento/ Alimentos

No se han llevado a cabo estudios que evalúen formalmente la interacción medicamento/alimentos.

Incompatibilidades farmacéuticas

En ausencia de estudios de compatibilidad, Aldurazyme no debe ser mezclado con otros productos en la misma infusión.

Ensayos de laboratorio para el producto

No se especifica ninguno.

Reacciones adversas:

Reacciones Adversas al Medicamento

En el Estudio Fase 3 doble ciego, controlado por placebo y de extensión de etiqueta abierta, de 45 pacientes que recibieron tratamiento con Aldurazyme hasta por 208 semanas, las reacciones adversas (RAs) más frecuentes reportadas se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones Adversas más frecuentes en los estudios Fase 3 doble ciego controlado con placebo y de extensión de etiqueta abierta.

Clase de sistema de órganos	Descripción del evento (término MedDRA Preferido)	Pacientes N=45 (Porcentaje)
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	5 (11%)
Desórdenes gastrointestinales	Náusea	5 (11%)
	Vómitos	4 (9%)
	Dolor Abdominal	3 (7%)
	Diarrea	2 (4%)
Desórdenes de los tejidos musculo-esqueléticos y conectivos	Artralgia	7 (16%)
Desórdenes del sistema nervioso	Dolor de cabeza	8 (18%)
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo	Rash	11 (24%)
	Prurito	3 (7%)
	Urticaria	2 (4%)
Desórdenes vasculares	Rubor	7 (16%)
	Hipertensión	2 (4%)

En un estudio de etiqueta abierta en 20 pacientes de 5 años de edad o menores tratados durante hasta por 52 semanas, las RAs informadas más comúnmente (>1 pt/5%) fueron: pirexia (35%), escalofríos (20%), y taquicardia, aumento de la presión arterial, disminución de la saturación de oxígeno (10% cada una). Además, las RAs informadas más frecuentemente en el estudio Fase 1/2 de etiqueta abierta sobre 10 pacientes tratados hasta por 3 años, incluyeron angioedema, que ocurrió en 3 de cada 10 pacientes.

La mayoría de los eventos adversos relacionados en los estudios clínicos fueron reacciones asociadas a la infusión (RAIs) de severidad de leve a moderada. Las RAIs fueron reportadas en 24 de 45 pacientes (53%) durante el tratamiento con Aldurazyme en los estudios Fase 3, y 7 de 20 pacientes (35%) en el estudio Fase 2. Con el tiempo la frecuencia disminuyó. La mayoría de las RAIs, que requirieron intervención fueron manejadas disminuyendo la velocidad de infusión, interrumpiendo temporariamente la infusión, y/o administrando antipiréticos y/o antihistamínicos.

En los estudios Fase 3 las RAIs más frecuentemente reportadas fueron salpullido, rubor, dolor de cabeza, pirexia, dolor abdominal, diarrea, náusea y vómitos, y en el estudio de Fase 2 fueron pirexia, escalofríos, aumento de la presión sanguínea, saturación de oxígeno disminuida y taquicardia. En general, las RAIs reportados en el período post-comercialización fueron similares en naturaleza a aquellos observados en los estudios clínicos.

Se realizó un estudio Fase 4 de 26 semanas en 33 pacientes con MPS I para evaluar la farmacodinamia y la seguridad de la dosis de rótulo de 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana y tres regímenes diferentes de Aldurazyme: 1,2 mg/kg (200 U/kg) semanalmente; 1,2 mg/kg (200 U/kg) cada 2 semanas, o 1,8 mg/kg (300 U/kg) cada 2 semanas. El grupo de la dosis de acuerdo al rótulo presentó el menor número de pacientes que experimentaron RADs y RAls, aunque el número de pacientes con RADs y RAls fue similar a través de todos los grupos de dosis. En general, el tipo de RAls fue similar a aquellos observados en los otros estudios clínicos.

Reacciones adversas serias al medicamento

En el estudio Fase 3 de extensión de etiqueta abierta, un único paciente con una obstrucción preexistente de las vías aéreas experimentó una reacción anafiláctica severa 3 horas después del comienzo de la infusión (a la Semana 62 de tratamiento), consistente en urticaria y obstrucción de las vías aéreas. La resucitación requirió traqueotomía de emergencia. Este paciente resultó ser IgE positivo. Además, un paciente de 3 años, severamente afectado, tratado con producto comercial experimentó una reacción anafiláctica y paro respiratorio. Ambos pacientes discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme.

Reacciones adversas al medicamento post- comercialización

Adicionalmente a las reacciones a la infusión informadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones a la infusión fueron reportadas por pacientes durante el uso post-comercialización de Aldurazyme: tos, disnea, saturación de oxígeno disminuida/hipoxia, sensación de frío, taquipnea, cianosis y manifestaciones de angioedema tales como edema facial. RADs adicionales han incluido reportes de broncoespasmo serio asociado a la infusión que requirió tratamiento con epinefrina, corticosteroides y/o terapia de oxígeno. Algunos pacientes fueron re-administrados con Aldurazyme exitosamente.

Otras reacciones a la infusión fueron reportadas en pacientes durante el uso post-comercialización las cuales incluyen: palidez, fatiga, eritema, edema periférico, parestesia, sensación de calor, y sensación de frío. Hubo un pequeño número de reportes de extravasación en pacientes tratados con Aldurazyme. No hubo reportes de necrosis tisular asociada con la extravasación.

Inmunogenia

Durante los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes tratados con Aldurazyme desarrollaron anticuerpos IgG a Aldurazyme. La presencia de niveles de IgG elevados ha sido asociada a la reducción variable de los GAG urinarios. Se desconoce la importancia clínica de los anticuerpos a Aldurazyme, así como el potencial de una neutralización in vitro del producto.

Globalmente, un pequeño número de pacientes resultaron positivos para IgE, uno de los cuales experimentó una reacción anafiláctica severa con urticaria y obstrucción de las vías aéreas.

Estos pacientes IgE positivos discontinuaron el tratamiento con Aldurazyme. La detección de anticuerpos IgE fue raramente informada durante los estudios clínicos y su significado no ha sido establecido.

SOBREDOSIS

No ha habido informes de sobredosis con ALDURAZYME®. En los estudios clínicos un pequeño número de pacientes recibieron dosis de hasta 1,2 mg/kg de peso corporal una vez a la semana o 1,8 mg/kg peso corporal cada dos semanas. Los eventos adversos informados en los pacientes que recibieron 1,2 mg/kg de peso corporal una vez a la semana o 1,8 mg/kg de peso cada dos semanas fueron similares a las reacciones adversas informadas por los pacientes tratados con 0,58 mg/kg de peso corporal una vez a la semana.

La administración inadecuada de laronidasa (sobredosis y/o tasa de infusión superior a la recomendada) puede estar asociada con reacciones adversas al medicamento. Una administración excesivamente rápida de laronidasa puede provocar náuseas, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos y disnea.

Vía de administración: Infusión Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El régimen de dosis recomendado para ALDURAZYME® es 0,58 mg/kg (100 U/kg) de peso corporal administrado una vez a la semana como infusión intravenosa.

Se recomienda pretratamiento con antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes del inicio de la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO-Reacciones de hipersensibilidad/Riesgo de anafilaxia).

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

El volumen total de la infusión es determinado por el peso corporal del paciente y debe ser administrado durante aproximadamente 3 a 4 horas. Los pacientes con un peso corporal de 20 kg o menos deben recibir un volumen total de 100 ml. Los pacientes con un peso superior de 20 kg deben recibir un volumen total de 250 ml.

La velocidad inicial de infusión, de 10 µg/kg/h, puede aumentarse gradualmente cada 15 minutos durante la primera hora, según la tolerancia del paciente, hasta lograr una velocidad máxima de infusión de 200 µg/kg/h. La velocidad máxima se mantiene luego por el resto de la infusión (de 2 a 3 horas).

La velocidad inicial de infusión de Aldurazyme de 2 U/kg/hora puede ser aumentada incrementalmente cada 15 minutos, en función de su tolerancia, hasta un máximo de 43 U/kg/hora. El volumen total de administración debe ser infundido en aproximadamente 3-4 horas. En términos generales, la seguridad y eficacia del tratamiento de Aldurazyme en

pacientes pediátricos, administrado a 0,58 mg/kg (100 U/kg) por semana, es consistente con las observadas en adultos.

La seguridad y eficacia de Aldurazyme en pacientes mayores de 65 años no ha sido establecida. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N80

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir identificados con referencia "Laronidase_LRC_CCDS V8_13 Oct 2022, revisión local del 12/12/2022".

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto Aldurazyme 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2 NOVOSEVEN® RT 2 mg

Expediente : 20015482
Radicado : 20221285296 / 20241154606
Fecha : 30/12/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: (Del Registro)

Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006348 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285296
- IPP CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285296

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221285296 / 20241154606 el interesado allega respuesta al Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.6., para continuar con la evaluación farmacológica dentro del proceso de modificación por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de inserto e ipp versión CCDS v26, allegado mediante Radicado 20221285296.

Se anexa las nuevas versiones de inserto e ipp versión basada en CCDS v26 allegados mediante el Radicado 20241154606.

227

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El requerimiento de la Sala estuvo relacionado con el ajuste en la IPP e inserto al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2023 numeral 3.4.2.2.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Factor VIIA recombinante de coagulación (RFVIIA) Eptacog alfa (activado) 2 mg/vial (equivalente a 100 KUI/vial), 1 mg/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, o a cualquiera de los excipientes, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar

eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de periparto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven® RT.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser descontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el

análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercadeo no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Reacciones adversas:

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorios relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT.
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

- Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Rash ó Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)
- Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

- Rubefacción
- Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Disminución de la respuesta a la terapia*
- Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento de productos de degradación de fibrina
- Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada. Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Formación de anticuerpos de inhibición

En la experiencia post-marketing y en la experiencia clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Inseparables;

Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, pirexia, rash ó erupción eritematoso e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Sobredosis

La toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven® RT no ha sido investigada en estudios clínicos.

Algunos casos de sobredosis han sido reportados en pacientes con hemofilia. La única complicación reportada en conexión con una sobredosis fue un ligero incremento transitorio en la presión arterial, en un paciente de 16 años de edad, que estaba recibiendo 24 mg rFVIIa, en lugar de 5.5 mg.

No se han reportado casos de sobredosis en pacientes con hemofilia adquirida o con trombastenia de Glanzmann.

En pacientes con deficiencia de factor VII, para quienes la dosis recomendada es de 15-30 µg de rFVIIa/kg, un episodio de sobredosis fue asociado con un evento trombótico (infarto occipital) en un adulto mayor (> 80 años) paciente masculino tratado con 10-20 veces la dosis recomendada. Además, el desarrollo de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII ha sido asociada con una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII.

El esquema de dosificación no debe ser intencionalmente incrementado por arriba de las dosis recomendadas debido a la falta de información sobre el riesgo adicional en que se pueda incurrir.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

1) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

2) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII***Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación***

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann***Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación***

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesistas, especialistas en cuidados críticos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual. Se recomienda

que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Profesional basado en CCDS v26 allegado mediante Radicado 20241154606.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 8.2 del producto NovoSeven 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.3 NOVOSEVEN® RT 1 mg

Expediente : 20021985
Radicado : 20221285294 / 20241227373
Fecha : 04/09/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/mL después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006348 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285294
- IPP CCDS v26, allegado mediante radicado 20221285294

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221285294 / 20241227373 el interesado allega respuesta al Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.7., para continuar con la evaluación farmacológica dentro del proceso de modificación por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de inserto e ipp versión CCDS v26, allegado mediante Radicado 20221285294.

Se anexa las nuevas versiones de inserto e ipp versión basada en CCDS v26 allegados mediante el Radicado 20241227373

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Eptacog alfa (activado) 1 mg/vial (equivalente a 50 KUI/vial), 1 mg/mL después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable

Indicaciones:

NovoSeven® RT está indicado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes con hemofilia congénita con inhibidores de los factores de coagulación VIII ó IX > 5 UB
- en pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración del factor VIII o del factor IX
- en pacientes con hemofilia adquirida
- en pacientes con deficiencia congénita de FVII
- Trombastenia de Glanzmann con refractariedad previa o actual a las transfusiones de plaquetas, con o sin anticuerpos contra las plaquetas, o para quienes no se dispone de plaquetas de forma inmediata.
- Profilaxis en pacientes con hemofilia con inhibidores.

Hemorragia posparto grave

NovoSeven está indicado para el tratamiento de la hemorragia posparto grave cuando los uterotónicos son insuficientes para lograr la hemostasia, incluso si no tiene un trastorno de la coagulación de base.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa, o a cualquiera de los excipientes, o a proteínas de ratón, hámster o bovinas.

Precauciones y advertencias:

En condiciones patológicas en las que el factor tisular puede ser expresado más extensivamente de lo considerado como normal, puede haber un riesgo de desarrollar eventos trombóticos o de inducción de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociados con el tratamiento con NovoSeven® RT.

Tales situaciones pueden incluir pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, lesión por aplastamiento, septicemia o CID. Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se deben tener precauciones cuando se administre NovoSeven® RT a pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, pacientes con trastornos hepáticos, pacientes después de cirugías mayores, a pacientes posoperatorios, a pacientes embarazadas o en período de parto, neonatos, o pacientes con riesgo de eventos

tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con NovoSeven® RT debe ser sopesado contra el riesgo de estas complicaciones.

En la hemorragia posparto grave y el embarazo, las afecciones clínicas (parto, hemorragia grave, transfusión, CID, cirugía/procedimientos invasivos y coagulopatía) son factores conocidos que contribuyen al riesgo de eventos tromboembólicos, en particular, el riesgo de eventos tromboembólicos venosos. Estos factores deben tenerse en cuenta al usar NovoSeven® RT.

Como factor de coagulación VIIa recombinante, NovoSeven® RT puede contener cantidades traza de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas séricas de hámster y bovinas), existe la remota posibilidad de que pacientes tratados con el producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas. En tales casos, se debe considerar el tratamiento I.V. con antihistamínicos.

Si se presentan reacciones del tipo alérgico o anafiláctico, la administración debe ser discontinuada inmediatamente. En caso de choque anafiláctico, se deberá implementar el tratamiento médico estándar. Los pacientes deberán ser informados sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad. El paciente deberá estar advertido de suspender el uso del producto inmediatamente y contactar a su médico, si tales síntomas se presentan.

En caso de hemorragias severas, el producto deberá ser administrado en hospitales, preferiblemente especializados en el tratamiento de pacientes hemofílicos con inhibidores del factor de coagulación VIII o IX, o de no ser posible en estrecha colaboración con un médico especializado en el tratamiento de la hemofilia. Si la hemorragia no puede ser controlada, el cuidado hospitalario es obligatorio. Los pacientes/ cuidadores deben informar al médico/hospital supervisor, cuanto antes sobre todos los usos de NovoSeven® RT.

En los pacientes con deficiencia de factor VII debe ser monitoreado el tiempo de protrombina y la actividad coagulante del factor VII antes y después de la administración de NovoSeven® RT. Cuando la actividad del factor VIIa no alcance el nivel esperado, o si la hemorragia no puede ser controlada después del tratamiento con las dosis recomendadas, se debe sospechar la formación de anticuerpos y se deberá efectuar el análisis de anticuerpos. Se ha reportado trombosis en pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT durante la cirugía, pero se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con deficiencia del factor VII tratados con NovoSeven® RT.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El riesgo de una interacción potencial entre NovoSeven® RT y concentrados de factores de coagulación se desconoce.

El uso concomitante de concentrados del complejo de protrombina, activados o no, debe evitarse.

Se ha reportado que los anti-fibrinolíticos reducen la pérdida de sangre asociada con la cirugía en pacientes hemofílicos, especialmente en cirugía ortopédica y cirugía de regiones con alta actividad fibrinolítica, tales como la cavidad oral. Los antifibrinolíticos también se utilizan para reducir la pérdida de sangre en mujeres con hemorragia posparto. Sin embargo, la experiencia con la administración concomitante de antifibrinolíticos y tratamiento con rFVIIa es limitada.

Con base en un estudio no clínico no se recomienda el uso combinado de rFVIIa y rFXIII. No existen datos clínicos disponibles sobre interacción entre rFVIIa y rFXIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de NovoSeven® RT durante el embarazo. Los datos en un número limitado de embarazos con exposición al medicamento dentro de las indicaciones prescritas, mostraron que no se observaron efectos adversos de rFVIIa sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no se cuenta con datos epidemiológicos adicionales, relevantes. Los estudios con animales no indican efectos nocivos directos ó indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrional/fetal, durante el parto, ni el desarrollo postnatal, ver datos de Seguridad preclínica.

Lactancia

Se desconoce si el rFVIIa es excretado en la leche materna. La excreción del rFVIIa en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión sobre continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender la terapia con NovoSeven® RT tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con NovoSeven® RT para la madre.

Fertilidad

Los datos de los estudios no clínicos al igual que los datos postmercadeo no muestran indicaciones de que el rFVIIa tenga un efecto nocivo sobre la fertilidad de hombres o mujeres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria.

Reacciones adversas:

La frecuencia de eventos adversos serios y no serios se lista a continuación por sistema, órgano y clase. La frecuencia se calcula en función de los episodios del tratamiento:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Coagulación intravascular diseminada y hallazgos de laboratorios relacionados, incluyendo niveles elevados del dímero-D y disminución de niveles de AT.
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Hipersensibilidad

Frecuencia desconocida

- Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Cefalea

Trastornos vasculares

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Eventos tromboembólicos arteriales: (infarto del miocardio, infarto cerebral, isquemia cerebral, oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular, trombosis arterial renal, isquemia periférica, trombosis arterial periférica e isquemia intestinal)
- Angina de pecho

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Eventos tromboembólicos venosos: (trombosis de venas profundas, trombosis en el lugar de inyección I.V., embolia pulmonar, eventos tromboembólicos hepáticos incluyendo trombosis de la vena porta, trombosis de la vena renal, tromboflebitis, tromboflebitis superficial e isquemia intestinal)

Frecuencia desconocida

- Trombo intracardiaco

Trastornos Gastrointestinales

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Náusea

Trastornos de la piel y subcutáneos

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Rash ó Erupciones cutáneas (incluyendo dermatitis alérgica y rash eritematoso)
- Prurito y urticaria

Frecuencia desconocida

- Rubefacción
- Angioedema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)

- Disminución de la respuesta a la terapia*
- Pirexia

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Reacción en el sitio de inyección incluyendo dolor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)

- Incremento de productos de degradación de fibrina
- Incremento en la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y protrombina.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad. Las reacciones adversas al fármaco reportadas después de la comercialización (es decir, no proceden de estudios clínicos) únicamente se presentan con una frecuencia desconocida.

*La falta de eficacia (respuesta terapéutica disminuida) ha sido reportada. Es importante que el régimen de dosificación de NovoSeven® RT cumpla con la posología recomendada. Los eventos tromboembólicos pueden provocar un paro cardíaco.

Formación de anticuerpos de inhibición

En la experiencia post-marketing y en la experiencia clínica, no se han presentado reportes confirmados de anticuerpos inhibidores contra NovoSeven® RT o FVII en pacientes con hemofilia A o B. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos inhibidores de NovoSeven® RT en un registro observacional post-marketing de pacientes con deficiencia congénita de FVII.

En estudios clínicos con pacientes con deficiencia de factor VII, la formación de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII es la única reacción adversa reportada (frecuencia: común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)). En algunos casos, los anticuerpos mostraron efecto inhibitorio in vitro. Se presentaron factores de riesgo que pudieron haber contribuido al desarrollo de anticuerpos incluyendo previo tratamiento con plasma humano y/o factor VII derivado de plasma, mutación grave del gen de FVII y sobredosis de NovoSeven® RT. Los pacientes con deficiencia de factor VII tratados con NovoSeven® RT deben ser monitoreados respecto a anticuerpos de factor VII, (ver Precauciones Generales para el uso).

Eventos Tromboembólicos arteriales y venosos

Cuando se administra NovoSeven® RT a pacientes fuera de las indicaciones aprobadas, los eventos tromboembólicos arteriales son comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Se ha demostrado un mayor riesgo de eventos adversos tromboembólicos (ver Efectos Indeseables; Trastornos Vasculares) (5.3 % en pacientes tratados con NovoSeven® RT contra 2.8 % en pacientes tratados con placebo) en un meta-análisis de datos combinados de estudios controlados con placebo realizados fuera de las indicaciones aprobadas actualmente en varios ambientes clínicos, cada uno de estos con diferentes características de los pacientes y por lo tanto diferentes perfiles de riesgo subyacente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoSeven® RT fuera de las indicaciones aprobadas y por lo tanto no se recomienda NovoSeven® RT.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con hemofilia adquirida

Estudios clínicos realizados en 61 pacientes con hemofilia adquirida con un total de 100 episodios de tratamiento, demostraron que ciertas reacciones adversas al medicamento fueron reportadas más frecuentemente (1% basado en episodios de tratamiento): Eventos tromboembólicos arteriales (oclusión arterial cerebral, accidente cerebrovascular), eventos tromboembólicos venosos (embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda), angina de pecho, náusea, fiebre, rash ó erupción eritematosa e investigación del incremento de niveles de productos de degradación de fibrina.

Mujeres con hemorragia posparto grave

En todos los estudios (1 ensayo clínico aleatorizado y 4 estudios no intervencionistas) con NovoSeven (rango de dosis media: 58 a 105 µg/kg), se informaron eventos tromboembólicos venosos en el 1,2 % de las pacientes tratadas con NovoSeven y en el 1,4 % de las pacientes no tratadas con NovoSeven, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en el 0,2 % de las pacientes en ambos grupos.

En el ensayo clínico aleatorizado, abierto, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 2 de 51 pacientes tratadas con una dosis única de NovoSeven (mediana de dosis de 58 µg/kg) y en ninguna de las 33 pacientes no tratadas con NovoSeven; no se informaron eventos tromboembólicos arteriales en ninguno de los grupos.

En los 4 estudios no intervencionistas, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 3 de 358 (0,8 %) pacientes tratadas con NovoSeven (rango de dosis media de 63 a 105 µg/kg) y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,3 %) paciente tratada con NovoSeven.

Dos de los 4 estudios no intervencionistas también incluyeron pacientes no tratadas con NovoSeven. En estas pacientes, se informaron eventos tromboembólicos venosos en 7 de 452 (1,5 %) pacientes, y se informaron eventos tromboembólicos arteriales en 1 (0,2 %) paciente.

Sobredosis

La toxicidad limitante de la dosis de NovoSeven® RT no ha sido investigada en estudios clínicos.

Algunos casos de sobredosis han sido reportados en pacientes con hemofilia. La única complicación reportada en conexión con una sobredosis fue un ligero incremento transitorio en la presión arterial, en un paciente de 16 años de edad, que estaba recibiendo 24 mg rFVIIa, en lugar de 5.5 mg.

No se han reportado casos de sobredosis en pacientes con hemofilia adquirida o con trombastenia de Glanzmann.

En pacientes con deficiencia de factor VII, para quienes la dosis recomendada es de 15-30 µg de rFVIIa/kg, un episodio de sobredosis fue asociado con un evento trombótico (infarto occipital) en un adulto mayor (> 80 años) paciente masculino tratado con 10-20 veces la

dosis recomendada. Además, el desarrollo de anticuerpos contra NovoSeven® RT y FVII ha sido asociada con una sobredosis en un paciente con deficiencia de factor VII. El esquema de dosificación no debe ser intencionalmente incrementado por arriba de las dosis recomendadas debido a la falta de información sobre el riesgo adicional en que se pueda incurrir.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y/o trastornos hemorrágicos.

Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta.

Dosis

NovoSeven® RT debe administrarse tan pronto como sea posible después de un episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada como inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal.

Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden repetir inyecciones adicionales. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones puede variar dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o la cirugía que se realice.

Dosis en niños

La experiencia clínica actual no justifica una diferenciación general en la dosificación entre niños menores de 18 años y adultos, aunque los niños pequeños (menores de 12 años) tienen una eliminación más rápida que los adultos. Por lo tanto, dosis más altas de rFVIIa pueden ser necesarias en pacientes pediátricos para alcanzar concentraciones en plasma similares a la de pacientes adultos, ver Propiedades farmacocinéticas.

Intervalo de dosis

Inicialmente de 2-3 horas para lograr la hemostasia.

Si se requiere continuar la terapia, el intervalo de dosis puede ser incrementado de manera sucesiva una vez que se ha alcanzado una hemostasia efectiva a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Episodios hemorrágicos de leves a moderados (incluyendo terapia en casa)

La administración temprana ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de hemorragias leves a moderadas. Se pueden recomendar dos regímenes de dosis:

- 1) De una a tres inyecciones de 90 µg por kg de peso corporal administradas a intervalos de tres horas. Si se requiere un tratamiento más prolongado se puede administrar una dosis adicional de 90 µg por kg de peso corporal.

2) Una dosis única de 270 µg por kg de peso corporal.

La duración de la terapia en casa no debe exceder las 24 horas. Si se indica una terapia continua, se debe contactar al centro de tratamiento de la hemofilia.

No hay experiencia clínica con la administración de una sola dosis de 270 µg por kg de peso corporal en pacientes geriátricos.

Episodios hemorrágicos graves

Se recomienda una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal, que puede ser administrada en el camino al hospital en donde el paciente es tratado generalmente. Las siguientes dosis varían dependiendo del tipo y de la gravedad de la hemorragia. La frecuencia de la dosis será inicialmente cada dos horas hasta que se observe una mejoría clínica. Si la continuación de la terapia está indicada, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado a 3 horas durante 1-2 días. De ahí en adelante, el intervalo entre las dosis puede ser incrementado sucesivamente a cada 4, 6, 8 o 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento. Un episodio hemorrágico mayor puede ser tratado durante 2-3 semanas, pero puede ser prolongado si está clínicamente justificado.

Procedimiento invasivo/cirugía

Se debe administrar una dosis inicial de 90 µg por kg de peso corporal inmediatamente antes de la intervención. La dosis debe ser repetida después de 2 horas y posteriormente a intervalos de 2-3 horas, durante las primeras 24-48 horas dependiendo de la intervención que se realice y del estado clínico del paciente. En cirugías mayores, la dosis debe continuarse a intervalos de 2-4 horas durante 6-7 días. El intervalo entre las dosis puede posteriormente incrementarse a 6-8 horas por otras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes sometidos a cirugía mayor pueden ser tratados hasta por 2-3 semanas hasta que se haya producido la cicatrización.

Profilaxis

Los pacientes con hemofilia A o B con inhibidores y con frecuentes episodios hemorrágicos, definidos como 4 o más episodios por mes, pueden ser tratados con NovoSeven® RT administrando una vez al día en dosis de 90 µg/kg de peso corporal por hasta 3 meses para disminuir la frecuencia de sangrado.

Hemofilia adquirida

Dosis e intervalo de dosificación (incluyendo terapia en casa)

NovoSeven® RT debe ser administrado tan pronto como sea posible después de haberse iniciado el episodio hemorrágico. La dosis inicial recomendada, administrada por inyección intravenosa en bolo, es de 90 µg por kg de peso corporal. Después de la dosis inicial de NovoSeven® RT se pueden administrar inyecciones adicionales, si se requiere. La duración del tratamiento y el intervalo entre las inyecciones variará dependiendo de la severidad de la hemorragia, de los procedimientos invasivos o de la cirugía que se realiza.

El intervalo de dosificación inicial debe ser de 2-3 horas. Una vez que se ha conseguido la hemostasia, el intervalo entre las dosis puede incrementarse sucesivamente a cada 4, 6, 8 ó 12 horas, tanto tiempo como se considere indicado el tratamiento.

Deficiencia de Factor VII

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

El rango de dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 15-30 µg por kg de peso corporal, cada 4-6 horas hasta conseguir la hemostasia. La dosis y la frecuencia de las inyecciones deben ser adaptadas a cada individuo.

Trombastenia de Glanzmann

Dosis, rango de dosis e intervalo de la dosificación

La dosis recomendada para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en pacientes sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos es de 90 µg (rango 80-120 µg) por kg de peso corporal a intervalos de dos horas (1.5-2.5 horas). Al menos tres dosis deben ser administradas para asegurar una hemostasia efectiva. La vía de administración recomendada es la inyección en bolo ya que se puede presentar baja eficiencia asociada con la infusión continua.

Para aquellos pacientes que no sean refractarios, las plaquetas son el tratamiento de primera línea para la trombastenia de Glanzmann.

Hemorragia posparto grave

En el manejo de la hemorragia posparto grave, se recomienda experiencia multidisciplinaria adecuada. Además de los obstetras, esto incluye a anestesistas, especialistas en cuidados críticos y/o hematólogos. Las prácticas de tratamiento estándar se deben seguir implementando, en función de los requisitos individuales del paciente. Se recomienda mantener una concentración adecuada de fibrinógeno y el recuento plaquetario, para optimizar el beneficio del tratamiento con NovoSeven.

Rango de dosis e intervalo de administración

El rango de dosis recomendado para el tratamiento de la hemorragia es de 60 a 90 µg por kg de peso corporal, administrados mediante inyección intravenosa en bolo. Se puede esperar una actividad coagulante máxima a los 10 minutos. Se puede administrar una segunda dosis en función de la respuesta clínica del paciente individual. Se recomienda que, en caso de respuesta hemostática insuficiente, se administre una segunda dosis después de 30 minutos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Profesional basado en CCDS v26 allegado mediante Radicado 20241227373.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 8.2 del producto NovoSeven 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.4 GLUCAGEN® 1 mg

Expediente : 208565
Radicado : 20221284438 / 20241164627
Fecha : 03/07/2024
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Un vial contiene 1 mg de glucagón como clorhidrato, equivalente a 1 mg (1 UI) glucagón/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvos para reconstituir

Indicaciones:

Indicación terapéutica

GlucaGen® está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas severas, las cuales pueden presentarse en el tratamiento con insulina en niños y adultos con diabetes mellitus.

Indicación diagnóstica

GlucaGen® está indicado para la inhibición de la motilidad en los exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

248

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2024004469 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en STF 2015, allegado mediante radicado 20221284438
- IPP CCDS V 16.0, allegado mediante radicado 20221284438

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2024004469 mediante el Acta No. 16 de 2023, numeral 3.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado argumenta que el uso de glucagón en pacientes con glucagonoma no debe ser considerado una contraindicación absoluta y propone mantener este uso como una advertencia, la Sala no considera aceptable este argumento por cuanto en pacientes con glucagonoma los niveles de glucagón se encuentran incrementados y no tiene sentido administrar más glucagón, adicionalmente, esta contraindicación está en armonía con lo encontrado en agencias de referencia. El interesado señala que en pacientes que reciben glucagón como ayuda diagnóstica el riesgo es de hipoglicemia, sin embargo, la Sala encuentra que el uso de glucagón con fines diagnósticos en los pacientes diabéticos también tiene el riesgo de hiperglicemia, a lo que se hizo referencia en el mencionado Auto; adicionalmente, esta advertencia está en armonía con lo encontrado en agencias de referencia. Por lo anterior, la Sala recomienda continuar con el proceso de actualizaciones del registro sanitario por cambios normativos 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 así:

Composición:

Un vial contiene 1 mg de glucagón como clorhidrato, equivalente a 1 mg (1 UI) glucagón/ml después de la reconstitución

Forma farmacéutica: Polvos para reconstituir

Indicaciones:

Indicación terapéutica

GlucaGen® está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas severas, las cuales pueden presentarse en el tratamiento con insulina en niños y adultos con diabetes mellitus.

Indicación diagnóstica

GlucaGen® está indicado para la inhibición de la motilidad en los exámenes del tracto gastrointestinal en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Feocromocitoma.

Glucagonoma, cuando se utiliza como ayuda diagnóstica debido al riesgo de hipoglucemia.

Precauciones y advertencias:

Debido a la inestabilidad de la solución de GlucaGen®, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución y no debe administrarse como infusión intravenosa.

Indicación terapéutica

Se debe administrar carbohidratos orales para restaurar el glucógeno hepático a fin de prevenir la recaída de la hipoglucemia, cuando el paciente ha respondido al tratamiento.

El glucagón no tendrá eficacia en los pacientes cuyo glucógeno hepático haya sido agotado. Por esta razón, el glucagón tiene poco o ningún efecto cuando el paciente ha estado en ayuno durante un periodo prolongado, o sufre de insuficiencia suprarrenal, hipoglucemia crónica o hipoglucemia inducida por alcohol.

El glucagón, a diferencia de la adrenalina, no tiene ningún efecto sobre la fosforilasa muscular y, por lo tanto, no contribuye en la transferencia de carbohidratos de los depósitos mucho más grandes de glucógeno que se encuentran presentes en el músculo esquelético.

Indicación diagnóstica

Las personas a las que se les ha administrado glucagón en relación con procedimientos diagnósticos pueden experimentar malestar, en particular si han estado ayunando. En estas situaciones se ha reportado náusea, hipoglucemia, y cambios en la presión arterial. Después de finalizar el procedimiento diagnóstico se debe administrar carbohidratos orales a los pacientes que hayan estado en ayuno, cuando esto sea compatible con el procedimiento diagnóstico aplicado. Si se necesita ayuno después del examen o en caso de hipoglucemia severa, es posible que sea necesario administrar glucosa por vía intravenosa.

GlucaGen® puede aumentar la demanda de oxígeno en el miocardio, la presión arterial y el pulso. Monitoree a los pacientes con cardiopatía durante el uso de GlucaGen® como ayuda diagnóstica y trate cuando corresponda.

El tratamiento con glucagón inyectable en pacientes con diabetes mellitus puede causar hiperglucemia cuando se utiliza como ayuda diagnóstica. Monitoree a los pacientes

diabéticos para detectar cambios en los niveles de glucosa en la sangre durante el tratamiento y trátelos si está indicado.

Indicaciones terapéuticas y diagnósticas

El glucagón reacciona de manera antagonista contra la insulina; se debe tener precaución cuando se use GlucaGen® en pacientes con insulinoma.

El glucagón estimula la liberación de catecolaminas. En presencia de feocromocitoma, el glucagón puede provocar que el tumor libere grandes cantidades de catecolaminas, lo cual causará una reacción hipertensiva aguda.

Efecto sobre la capacidad para operar maquinaria

Después de un evento hipoglucémico, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse afectada. El paciente no debe conducir ni operar maquinaria después de un evento hipoglucémico.

Se ha reportado hipoglucemia en raras ocasiones después de procedimientos diagnósticos. Por lo tanto, el paciente debe evitar conducir un vehículo hasta después de que haya comido.

Información relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios con GlucaGen® en la reproducción animal. Los estudios en ratas han mostrado que el glucagón no afecta la fertilidad.

Mujeres en edad fértil/ contracepción en hombres y mujeres.

Embarazo

El glucagón no atraviesa la barrera placentaria. Se ha informado del uso de glucagón en mujeres embarazadas con diabetes y no se conocen efectos perjudiciales relacionados con el curso del embarazo y la salud del no nacido y el neonato. GlucaGen® puede usarse durante el embarazo.

Lactancia

El glucagón es eliminado del torrente sanguíneo muy rápidamente (principalmente por el hígado) ($T_{1/2}$ = 3-6 min.); por lo tanto, se espera que la cantidad excretada en la leche de las madres lactantes después del tratamiento de reacciones hipoglucémicas severas sea extremadamente pequeña.

Debido a que el glucagón se degrada en el tracto digestivo y no puede ser absorbido en su forma intacta, no ejercerá ningún efecto metabólico en el niño. GlucaGen® puede usarse durante la lactancia.

Interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

- **Insulina:** Reacciona de manera antagónica contra el glucagón.
- **Indometacina:** El glucagón puede perder su capacidad para elevar la glucosa en sangre o de forma paradójica puede incluso producir hipoglucemia.
- **Warfarina:** El glucagón puede incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina.
- **Betabloqueadores:** Se debe esperar que los pacientes que toman betabloqueadores presenten un mayor aumento tanto en el pulso como en la presión arterial, aumento el cual será pasajero debido a la corta vida media del glucagón. El aumento en la presión arterial y el ritmo cardíaco puede necesitar de terapia en los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias.

No se conocen las interacciones entre GlucaGen® y otros medicamentos cuando se utiliza GlucaGen® para las indicaciones aprobadas.

Sobredosis

Las RAM que se enumeran en esta sección se consideran esperadas con el producto medicinal.

En caso de sobredosis, el paciente puede experimentar náusea y vómito. Debido a la corta vida media de glucagón, estos síntomas serán pasajeros.

En caso de dosis sustancialmente superiores al rango aprobado, el potasio sérico puede disminuir y se debe monitorizar y corregir en caso de necesidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas severas son muy raras, aunque ocasionalmente puede presentarse náusea, vómito y dolor abdominal. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas, como 'muy raras' (menos de 1 caso por cada 10.000 pacientes).

Se ha reportado hipoglucemia/ coma hipoglucémico cuando se usa en la indicación diagnóstica, especialmente en los pacientes que han ayunado. Eventos cardiovasculares adversos, como taquicardia y cambios en la presión arterial han sido reportados únicamente cuando se usa GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

RAM de los estudios clínicos

No aplica.

RAM de fuentes posmercadeo

No aplica.

RAM de los estudios clínicos y las fuentes posmercadeo

A continuación, se presenta la frecuencia de los efectos no deseados considerados relacionados al tratamiento con GlucaGen® durante los estudios clínicos y/o la vigilancia posmercado. Los efectos no deseados que no se han observado en los estudios clínicos, pero que han sido reportados de manera espontánea, se presentan como 'muy raros'. Durante el uso comercial, el reporte de reacciones adversas al medicamento es muy raro ($< 1/10.000$). Sin embargo, la experiencia posmercado está sujeta a una tasa inferior de reportes y esta tasa de reportes debe interpretarse teniendo esto en cuenta.

Indicación terapéutica

SOC, System Organ Classes, por sus siglas en inglés	Incidencia en el paciente	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Muy rara $< 1/10.000$	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$ Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Náusea Vómito Dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Desconocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).	Reacción en el sitio de inyección

Indicación diagnóstica

SOC, System Organ Classes, por sus siglas en inglés	Incidencia en el paciente	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Muy rara < 1/10.000	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a < 1/100 Muy rara < 1/10.000	Hipoglucemia* ¹ Coma hipoglucémico
Trastornos cardíacos	Muy rara < 1/10.000	Taquicardia* ²
Trastornos vasculares	Muy rara < 1/10.000 Muy rara < 1/10.000	Hipotensión* ² Hipertensión* ²
Trastornos gastrointestinales	Frecuente $\geq 1/100$ a < 1/10 Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a < 1/100	Náusea Vómito
	Rara $\geq 1/10.000$ a < 1/1.000	Dolor abdominal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Desconocida (no es posible calcularla con los datos disponibles).	Reacción en el sitio de inyección

*1 Después del procedimiento diagnóstico esto podría ser más pronunciado en los pacientes que han ayunado, (vea la sección 4.3).

*2 Eventos cardiovasculares adversos han sido reportados únicamente cuando se usa GlucaGen® como adyuvante en procedimientos endoscópicos o radiográficos.

Población pediátrica:

Con base en los datos de los estudios clínicos y la experiencia posmercado, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los niños sean iguales a las de los adultos que reciben la indicación terapéutica.

No existen datos disponibles sobre el uso diagnóstico de GlucaGen® en niños.

Otras poblaciones especiales

Con base en los datos de los estudios clínicos y la experiencia posmercado, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes adultos mayores y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática sean las mismas de la población general con uso terapéutico o diagnóstico de GlucaGen®.

Vía de administración: Uso subcutáneo (SC), intramuscular (IM), intravenoso (IV).

Dosificación y Grupo etario:

Indicación terapéutica (hipoglucemia severa):

Posología para pacientes adultos: Administre 1 mg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años de edad): GlucaGen® puede utilizarse para el tratamiento de la hipoglucemia severa en niños y adolescentes. Dosis para pacientes pediátricos:

Administre 1 mg (niños de más de 25 kg o más de 6-8 años de edad) o 0,5 mg (niños de menos de 25 kg o menos de 6-8 años de edad).

Adultos mayores ($\geq$ 65 años de edad): GlucaGen® puede usarse en pacientes adultos mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Indicaciones diagnósticas (Inhibición de la motilidad gastrointestinal):

Posología para pacientes adultos:

La dosis diagnóstica para la relajación del estómago, el bulbo duodenal, el duodeno y el intestino delgado es 0,2–0,5 mg administrados mediante inyección intravenosa, o 1 mg administrado por vía intramuscular; la dosis para relajar el colón es 0,5–0,75 mg por vía intravenosa o 1–2 mg por vía intramuscular.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (<18 años de edad): No se ha establecido la seguridad y eficacia de GlucaGen® para la inhibición de la motilidad gastrointestinal en niños y adolescentes. No existen datos disponibles.

Adultos mayores ($\geq$ 65 años de edad): GlucaGen® puede usarse en pacientes adultos mayores.

Insuficiencia renal y hepática: GlucaGen® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.2.0.N10, 7.4.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Glucagen 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5 LACTEOL® FORT 170 mg cápsulas

Expediente : 19959454
Radicado : 20221283456 / 20241190113
Fecha : 29/07/2024
Interesado : AULEN PHARMA S.A.

Composición:

Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii) 5.000 millones

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008374 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario con aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegado mediante radicado 20221283456
- IPP, allegado mediante radicado 20221283456

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221283456 / 20241190113 referente al producto **LACTEOL® FORT 170 mg cápsulas** que contiene **Lactobacillus LB (Lactobacillus fermentum y Lactobacillus delbrueckii)** 5.000 millones, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde Auto de requerimiento descrito en el Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.5.

El titular reconoce que la solicitud inicial se basó en resúmenes breves de la literatura científica que no se alineaban con el objetivo de las indicaciones propuestas. Por ello, solicita modificar las indicaciones inicialmente presentadas, reemplazándolas por "Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea". Para respaldar su solicitud, adjunta información clínica, entre ellas:

Varios ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego han evaluado la eficacia y seguridad de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. Uno de los estudios más relevantes, realizado por Salazar-Lindo (2007), incluyó 80 pacientes con una edad media de 16.6 meses, divididos en dos grupos: uno recibió Lacteol + rehidratación oral, mientras que el otro solo rehidratación oral (placebo). Se encontró que la duración de la diarrea fue menor en el grupo Lacteol, especialmente en pacientes con más de 24 horas de evolución (30.4 horas en placebo vs. 8.2 horas con Lacteol, $p=0.044$). La seguridad fue adecuada, aunque se reportó una mayor incidencia de vómitos en el grupo Lacteol.

Otro ensayo clínico realizado en Francia (Cézard, 1998 y 2000), desarrollado en 22 centros, evaluó 85 pacientes (76 en el análisis por intención de tratar). Los niños fueron asignados a dos grupos: 37 recibieron Lacteol y 39 placebo. No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de evacuaciones fecales (1.95 ± 3.23 g/kg/h en Lacteol vs. 2.43 ± 4.14 en placebo, $p=0.9$). El principal evento adverso fue deshidratación, reportada en un paciente del grupo Lacteol y tres en el grupo placebo.

Un tercer ensayo clínico, desarrollado en Tailandia (Varavithya, 1999), evaluó 73 niños con diarrea aguda. Los participantes fueron divididos en dos grupos: 37 recibieron Lacteol y 36 placebo. Los resultados mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clínicos evaluados, incluyendo duración de la diarrea, grado de deshidratación y alimentación.

Otro estudio, realizado por Mallet, Bouloche y Mourtede (1987-1990) en Francia, comparó Lacteol, placebo y loperamida en 103 niños con diarrea aguda. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la última deposición anormal ni en el tiempo hasta la primera deposición normal. Sin embargo, en la variable "duración del período libre de diarrea", el grupo tratado con Lacteol mostró un beneficio significativo ($p=0.02$). Es importante señalar que desde 1991, la loperamida no es recomendada en niños debido a posibles efectos adversos.

Finalmente, el ensayo clínico de Bodilis evaluó a 106 pacientes adultos con diarrea aguda, comparando Lacteol, Intetrix (derivado de la quinoleína) y placebo. Se observó que Lacteol redujo significativamente el número de deposiciones diarias, mejoró la consistencia y apariencia de las heces y disminuyó síntomas como vómito, distensión abdominal y fiebre. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el primer día de tratamiento ($p < 0.025$), aunque en el segundo día no alcanzaron significancia ($p = 0.07$).

Además de los estudios previamente mencionados, se adjuntan múltiples referencias de la literatura científica publicada, aunque muchas de ellas no guardan relación directa con el producto evaluado. Algunas corresponden a estudios *in vitro* e *in vivo* sobre *Lactobacillus acidophilus*, mientras que una revisión sistemática (Deshpande et al., 2007) resalta la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños pequeños.

Se incluye también un artículo sobre el manejo de la diarrea aguda en infantes, que analiza las recomendaciones y prácticas clínicas, aunque sin mencionar el uso de *Lactobacillus* como tratamiento. Además, se presenta un reporte de dos casos de endocarditis posiblemente relacionados con el uso de *Lactobacillus* spp.

En cuanto a la eficacia de los probióticos, el estudio de Guandalini et al. (2000) describe un posible beneficio de *Lactobacillus* GG al reducir la duración de la diarrea en combinación con la rehidratación oral. Asimismo, se adjunta el metaanálisis de Huang et al. (2002), que evaluó 18 estudios, concluyendo que la coadministración de probióticos, principalmente *Lactobacillus* GG, junto con rehidratación estándar redujo la duración de la diarrea en 0.8 días, mostrando una superioridad significativa frente al grupo control. Resultados similares fueron reportados en la revisión sistemática de Szajewska y Mrukowicz.

Adicionalmente, se adjunta el PSUR correspondiente al período del 3 de mayo de 2014 al 2 de mayo de 2017, el cual mantiene un perfil beneficio-riesgo favorable para el uso del producto.

Tras el análisis detallado de los ensayos clínicos y la literatura científica revisada, se concluye que la eficacia de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda no ha sido demostrada con suficiente evidencia clínica sólida. Si bien algunos estudios reportan una reducción en la duración de la diarrea en subgrupos específicos, los resultados globales muestran ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas primarias evaluadas, incluyendo tiempo hasta la última deposición anormal, tiempo hasta la primera deposición normal y número de evacuaciones fecales.

Asimismo, los metaanálisis revisados no avalan el uso de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda, ya que los estudios con evidencia más robusta señalan que los beneficios clínicos en la reducción del tiempo de enfermedad se atribuyen principalmente a la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus*. En contraste, la formulación de Lacteol, basada en *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii*, no cuenta con evidencia suficiente que respalde su efectividad en la población pediátrica ni en adultos.

Además, los ensayos clínicos aportados presentan limitaciones metodológicas significativas, incluyendo tamaños muestrales reducidos, variabilidad en la duración de la observación y falta de impacto clínico significativo en los desenlaces primarios. Sumado a ello, los datos sobre seguridad a largo plazo en niños pequeños son insuficientes, lo que representa una limitación adicional para su recomendación como tratamiento farmacológico en este grupo etario.

Dado lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para la indicación solicitada, ya que no se han demostrado beneficios clínicamente relevantes frente a la rehidratación oral estándar. De acuerdo con la evidencia actual, puede considerarse que el producto corresponde a un suplemento nutricional, en lugar de un tratamiento farmacológico con indicación terapéutica aprobada para la diarrea aguda.

3.6.6 LACTEOL® FORT sobres

Expediente : 19959451
Radicado : 20221283557 / 20241192194
Fecha : 30/07/2024
Interesado : ADARE PHARMACEUTICALS SAS.

Composición:

Lactobacillus LB (*Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii*) 10.000 millones

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

- Disbacteriosis intestinal
- Coadyuvante en el manejo de la diarrea secundaria a alteración de flora intestinal inducida por antibióticos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008968 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario con aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, allegado mediante radicado 20221283457
- IPP, allegado mediante radicado 20221283457

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20221283557 / 20241192194 referente al producto LACTEOL® FORT polvo para suspensión oral que contiene lactobacillus LB (*Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii*) 10.000

259

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

millones, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde Auto de requerimiento descrito en el Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.4.

El titular reconoce que la solicitud inicial se basó en resúmenes breves de la literatura científica que no se alineaban con el objetivo de las indicaciones propuestas. Por ello, solicita modificar las indicaciones inicialmente presentadas, reemplazándolas por "Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea". Para respaldar su solicitud, adjunta información clínica, entre ellas:

Varios ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados y doble ciego han evaluado la eficacia y seguridad de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda en niños. Uno de los estudios más relevantes, realizado por Salazar-Lindo (2007), incluyó 80 pacientes con una edad media de 16.6 meses, divididos en dos grupos: uno recibió Lacteol + rehidratación oral, mientras que el otro solo rehidratación oral (placebo). Se encontró que la duración de la diarrea fue menor en el grupo Lacteol, especialmente en pacientes con más de 24 horas de evolución (30.4 horas en placebo vs. 8.2 horas con Lacteol, $p=0.044$). La seguridad fue adecuada, aunque se reportó una mayor incidencia de vómitos en el grupo Lacteol.

Otro ensayo clínico realizado en Francia (Cézard, 1998 y 2000), desarrollado en 22 centros, evaluó 85 pacientes (76 en el análisis por intención de tratar). Los niños fueron asignados a dos grupos: 37 recibieron Lacteol y 39 placebo. No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de evacuaciones fecales (1.95 ± 3.23 g/kg/h en Lacteol vs. 2.43 ± 4.14 en placebo, $p=0.9$). El principal evento adverso fue deshidratación, reportada en un paciente del grupo Lacteol y tres en el grupo placebo.

Un tercer ensayo clínico, desarrollado en Tailandia (Varavithya, 1999), evaluó 73 niños con diarrea aguda. Los participantes fueron divididos en dos grupos: 37 recibieron Lacteol y 36 placebo. Los resultados mostraron ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces clínicos evaluados, incluyendo duración de la diarrea, grado de deshidratación y alimentación.

Otro estudio, realizado por Mallet, Bouloche y Mourtède (1987-1990) en Francia, comparó Lacteol, placebo y loperamida en 103 niños con diarrea aguda. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la última deposición anormal ni en el tiempo hasta la primera deposición normal. Sin embargo, en la variable "duración del período libre de diarrea", el grupo tratado con Lacteol mostró un beneficio significativo ($p=0.02$). Es importante señalar que desde 1991, la loperamida no es recomendada en niños debido a posibles efectos adversos.

Finalmente, el ensayo clínico de Bodilis evaluó a 106 pacientes adultos con diarrea aguda, comparando Lacteol, Intetrix (derivado de la quinoleína) y placebo. Se observó que Lacteol redujo significativamente el número de deposiciones diarias, mejoró la consistencia y apariencia de las heces y disminuyó síntomas como vómito, distensión abdominal y fiebre.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el primer día de tratamiento ($p < 0.025$), aunque en el segundo día no alcanzaron significancia ($p = 0.07$).

Además de los estudios previamente mencionados, se adjuntan múltiples referencias de la literatura científica publicada, aunque muchas de ellas no guardan relación directa con el producto evaluado. Algunas corresponden a estudios *in vitro* e *in vivo* sobre *Lactobacillus acidophilus*, mientras que una revisión sistemática (Deshpande et al., 2007) resalta la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños pequeños.

Se incluye también un artículo sobre el manejo de la diarrea aguda en infantes, que analiza las recomendaciones y prácticas clínicas, aunque sin mencionar el uso de *Lactobacillus* como tratamiento. Además, se presenta un reporte de dos casos de endocarditis posiblemente relacionados con el uso de *Lactobacillus* spp.

En cuanto a la eficacia de los probióticos, el estudio de Guandalini et al. (2000) describe un posible beneficio de *Lactobacillus* GG al reducir la duración de la diarrea en combinación con la rehidratación oral. Asimismo, se adjunta el metaanálisis de Huang et al. (2002), que evaluó 18 estudios, concluyendo que la coadministración de probióticos, principalmente *Lactobacillus* GG, junto con rehidratación estándar redujo la duración de la diarrea en 0.8 días, mostrando una superioridad significativa frente al grupo control. Resultados similares fueron reportados en la revisión sistemática de Szajewska y Mrukowicz.

Finalmente, se adjunta el PSUR correspondiente al período del 3 de mayo de 2014 al 2 de mayo de 2017, el cual mantiene un perfil beneficio-riesgo favorable para el uso del producto.

Tras el análisis detallado de los ensayos clínicos y la literatura científica revisada, se concluye que la eficacia de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda no ha sido demostrada con suficiente evidencia clínica sólida. Si bien algunos estudios reportan una reducción en la duración de la diarrea en subgrupos específicos, los resultados globales muestran ausencia de diferencias estadísticamente significativas en las variables clínicas primarias evaluadas, incluyendo tiempo hasta la última deposición anormal, tiempo hasta la primera deposición normal y número de evacuaciones fecales.

Asimismo, los metaanálisis revisados no avalan el uso de Lacteol en el tratamiento de la diarrea aguda, ya que los estudios con evidencia más robusta señalan que los beneficios clínicos en la reducción del tiempo de enfermedad se atribuyen principalmente a la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus*. En contraste, la formulación de Lacteol, basada en *Lactobacillus fermentum* y *Lactobacillus delbrueckii*, no cuenta con evidencia suficiente que respalde su efectividad en la población pediátrica ni en adultos.

Además, los ensayos clínicos aportados presentan limitaciones metodológicas significativas, incluyendo tamaños muestrales reducidos, variabilidad en la duración de la observación y falta de impacto clínico significativo en los desenlaces primarios. Sumado

a ello, los datos sobre seguridad a largo plazo en niños pequeños son insuficientes, lo que representa una limitación adicional para su recomendación como tratamiento farmacológico en este grupo etario.

Dado lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para la indicación solicitada, ya que no se han demostrado beneficios clínicamente relevantes frente a la rehidratación oral estándar. De acuerdo con la evidencia actual, puede considerarse que el producto corresponde a un suplemento nutricional, en lugar de un tratamiento farmacológico con indicación terapéutica aprobada para la diarrea aguda.

3.6.7 ETRITROMAX® 4000 U.I./mL

Expediente : 19960160
Radicado : 20221244945 / 20241198402
Fecha : 06/08/2024
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene Eritropoyetina Recombinante Humana 4000 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica;
Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HVI;
Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer;
Reducción de transfusión alogénica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024008137 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20241198402

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221244945 / 20241198402 el interesado allega respuesta al Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.2., para continuar con la evaluación farmacológica dentro del proceso de modificación por cambios normativos en medicamentos biológicos y aprobación de inserto allegado mediante Radicado No. 20241198402.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene Eritropoyetina Recombinante Humana 4000 IU

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Anemia asociada a insuficiencia renal crónica;
Anemia debida a Zidovudina en pacientes con HVI;
Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer;
Reducción de transfusión alogénica.

Contraindicaciones:

Hipertensión no controlada;
Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos;
Hipersensibilidad a eritropoyetina.

Precauciones y advertencias:

Advertencias: Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. Si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con ERITROMAX® deberá ser interrumpido. Luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dL. No se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular.

El tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones: En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con ERITROMAX®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. Las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente

acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo.

Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa se exigirá una adición en la demanda de heparina.

Reacciones adversas:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con eritropoyetina. Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, trombosis, síntomas “flulike” (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas mencionadas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente). Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la Eritropoyetina. Agentes antihipertensivos: La Eritropoyetina aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito crece rápidamente, se aconseja la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea. Heparina: Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigida en pacientes que reciben hemodiálisis, porque la eritropoyetina humana recombinante aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular. Suplementos de hierro: Algunos médicos recomiendan la suplementación de hierro por vía oral o, endovenosa, así como el dextrano, por aumentar la Eritropoyesis.

Vía de administración: intravenosa
subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de uso

Dosis inicial:

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberá ser aumentada de 15- 25 U.I./Kg tres veces a la semana, con intervalos de 2 semanas, o mejor, después de dos

semanas del tratamiento inicial, a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si es necesario aumentar, llegar a 60- 75 U.I. /Kg hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro ferritina debe ser mantenido cerca de 100ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente aumenta muy rápidamente (cerca de 2g/dL a la semana), el tratamiento con ERITROMAX® debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando son reestablecidos los niveles deseados. Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser tenidas en cuenta otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc.), caso contrario, la eficiencia de la eritropoyetina no puede ser garantizada.

El límite máximo de la dosis de este medicamento es de 225 U.I./Kg a la semana, no debe jamás ser sobrepasado sin ser analizados previamente otros factores que pueden contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis.

Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de ERITROMAX® podrá ser aumentada en niveles escalonados de 15-25 U.I./Kg por dosis durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la eritropoyetina puede ser retardado o reducido.

Sobredosis:

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada. Dosis mayores que 1.500 U.I./Kg. por tres o cuatro semanas fueron administradas sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERI-TROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente monitoreado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito excediera los niveles esperados, el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta

volver a los valores propuestos; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en caso de constatarse un nivel muy elevado de hemoglobina y/o hematocrito.

Uso durante el embarazo y lactación:

Durante la gestación y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de eritropoyetina durante este periodo sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20241198402.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 02 del producto Eritromax 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.8 NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20221284594 / 20241200627
Fecha : 08/08/2024
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial de 250 mcg/0,5 mL contiene Romiplostim 375 mcg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024007789 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 7 octubre de 2019, allegado mediante radicado 20221284594
- IPP Versión 7 octubre de 2019, allegado mediante radicado 20221284594

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221284594 / 20241200627 se solicita la evaluación de respuesta al Auto No. 2024007789 emitido mediante Acta No. 16 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, para el principio activo romiplostim en presentación polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 250 mcg (Nplate®) Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión 7 octubre de 2019, allegado mediante Radicado 20221284594.

La Sala encuentra el interesado tiene aprobada la versión 8 de mayo 2022 del inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20221146999 y aprobada en el Acta No. 26 de 2024 numeral 3.4.2.3.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial de 250 mcg/0,5 mL contiene Romiplostim 375 mcg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Nuevas Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con trombocitopenia inmune primaria (TIP):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas.
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E. coli*.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de trombocitopenia y hemorragia, tras la finalización del tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; adultos y niños, podrían desarrollar trombocitopenia de mayor grado de severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser tratados médicamente para evitar hemorragias tras la suspensión del tratamiento con Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento.

Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la TIP, de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con TIP antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En

estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpa el tratamiento con Nplate y considere efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis.

También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes adultos con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se ha establecido el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin TIP.

Pérdida de la respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. En algunos pacientes pediátricos, la dosificación precisa depende de un paso de dilución adicional después de la reconstitución (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones tromboticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate (ver las secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO).

Efectos de romiplostim sobre los glóbulos rojos y blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con TIP. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

PRECAUCIONES

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos sobre la fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima

indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal materno y se evidenció aumento de pérdidas posimplantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y posnatal realizados en ratas, a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad perinatal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso durante el período de lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de romiplostim en pacientes pediátricos de 1 o más años de edad, se evaluaron en dos estudios controlados con placebo, aleatorizados, un estudio Fase 1/2 y un estudio Fase 3.

Los resultados de un estudio pivotal demuestran que la incidencia de la respuesta plaquetaria duradera de los pacientes es de 10,0% en el grupo de placebo y de 52,4% en el grupo de romiplostim. La diferencia y el IC 95% de la tasa de incidencia fue de 42,4% (22,4%; 62,4%). El *odds ratio* para romiplostim con respecto a placebo fue 9,05 (IC 95%: 1,90; 43,20, valor $p = 0,0018$).

Al igual que en los datos de los ensayos en adultos con TIP, romiplostim indujo altas tasas de respuesta plaquetaria duradera y global, con un perfil de seguridad similar en niños con trombocitopenia inmune sintomática con una duración de más de 6 meses.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre TIP, 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO (ver la sección ADVERTENCIAS: Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) existente).

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la TIP utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la TIP a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos sobre los ensayos de laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Adultos:

Las reacciones adversas al medicamento para romiplostim se presentan en la siguiente tabla con las frecuencias obtenidas del Grupo de Seguridad de Adultos con TIP. Entre las reacciones adversas al medicamento en esta tabla se encuentran las que tuvieron una incidencia entre los pacientes $\geq 5\%$ superior en el grupo con romiplostim versus el grupo de placebo en los dos estudios controlados con placebo Fase 3, (la mayoría de las cuales fueron de severidad leve a moderada), así mismo se encuentran las de los pacientes del programa clínico completo de adultos con TIP.

Tabla 6. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	+Trombocitopenia	Frecuente
	Trombocitosis	Frecuente
	Fibrosis de reticulina de la médula ósea	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Dolor musculoesquelético ^a	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia	Frecuente
	Eritromelalgia	Poco frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por términos preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de adultos con PTI.

Grupo de Seguridad de Adultos con PTI.

a Datos únicamente para los casos codificados como dolor de Hombro.

+ Los eventos de trombocitopenia después de la interrupción de romiplostim se identificaron mediante búsqueda general (SMQ) de trombocitopenia hematopoyética después de la última dosis diferente de 0 de romiplostim.

Se utilizó la versión 19.0 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

Reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre el brazo de romiplostim y el brazo de placebo incluyeron dolor de cabeza, que fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia

en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves o moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de TIP fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, aumento de la reticulina en la médula ósea y trombocitemia (ver las secciones ADVERTENCIAS: Reparación de trombocitopenia y hemorragia, tras la finalización del tratamiento y Aumento de la reticulina en la médula ósea).

Las reacciones adversas al medicamento de los dos estudios controlados con placebo Fase 3 con una incidencia $\geq 5\%$ superior en los pacientes en el grupo de romiplostim ($n = 84$) versus el grupo de placebo ($n = 41$) incluyeron artralgia (26% versus 20%), mareo (17% versus 0%), insomnio (16% versus 7%), mialgia (14% versus 2%), dolor en las extremidades (13% versus 5%), dolor abdominal (11% versus 0%), dolor en el hombro (8% versus 0%), dispepsia (7% versus 0%) y parestesia (6% versus 0%).

Población adulta con TIP de hasta 12 meses de duración:

El perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la TIP. En concreto, en el análisis integrado de la TIP ≤ 12 meses de duración ($n = 311$), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de TIP con TIP ≤ 12 meses de duración y que recibieron, al menos, una dosis de Nplate.

En este análisis integrado, las siguientes reacciones adversas (con una incidencia de, al menos, 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con TIP de hasta 12 meses de duración, pero no se observaron en pacientes adultos con TIP de > 12 meses de duración: bronquitis (8,3%), sinusitis (5,4%), vómito (7,2%).

Pacientes pediátricos:

La Tabla 7 presenta las reacciones adversas al medicamento del Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con TIP y el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con TIP en los que la incidencia en los pacientes fue al menos 5% mayor en el grupo de romiplostim en comparación con placebo y al menos 5% de la incidencia en los pacientes tratados con romiplostim (de cualquiera de los grupos de seguridad). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve a moderada.

El perfil de seguridad hasta las 24 semanas en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con TIP y la seguridad a largo plazo observada en los estudios fueron similares al perfil de seguridad conocido de romiplostim.

Tabla 7. Reacciones adversas al medicamento

274

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Infección de las vías Respiratorias Superiores	Muy frecuente
	Rinitis	Muy frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Conjuntivitis	Frecuente
	Infección en los Oídos	Frecuente
	Gastroenteritis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
Clasificación por órganos y sistemas (COS) MedDRA	Reacciones adversas (término preferido [TP])	Categoría de frecuencia
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	Tos	Muy frecuente
	Dolor Bucofaríngeo	Muy frecuente
Trastornos Gastrointestinales	Dolor Abdominal Superior	Muy frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo	Erupción	Muy frecuente
	Púrpura	Frecuente
	Urticaria	Frecuente
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación Periférica	Frecuente
Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos	Contusión	Muy frecuente

La Tabla se resume por Clasificación por órganos y sistemas y por Términos Preferidos. Los porcentajes se basan en el Grupo de seguridad de pacientes pediátricos con PTI. Los Términos Preferidos se seleccionaron de los eventos adversos con 5% o más de diferencia en la incidencia

entre los pacientes de los grupos de tratamiento (romiplostim- placebo) para el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con PTI o Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con PTI.

Nota: Se utilizó la versión 20.1 de MedDRA.

La categoría de la frecuencia se define de la siguiente forma: la frecuencia $\geq 1/10$ es Muy frecuente; la frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ es Frecuente; la frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ es Poco Frecuente; la frecuencia $< 1/1.000$ es Rara.

La trombocitosis como reacción adversa al medicamento fue poco frecuente, con una incidencia entre el Grupo de Seguridad de Pacientes Pediátricos con TIP de 1 (0,4%). La incidencia entre los pacientes fue 1 (0,4%) para la trombocitosis grado ≥ 3 o seria.

En los pacientes pediátricos de ≥ 1 año de edad que estaban recibiendo romiplostim para TIP, las reacciones adversas al medicamento con una incidencia entre los pacientes $\geq 25\%$ en el Grupo de Seguridad Aleatorizado de Pacientes Pediátricos con TIP fueron contusión (40,7%), infección en las vías respiratorias superiores (30,5%), y dolor bucofaringeo (25,4%).

Análisis de eventos de sangrado informados

Adultos:

En dos estudios pivotaes fase 3 sobre TIP en adultos, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 20 \times 109/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 109/L$.

En dichos estudios de fase 3 en adultos, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la TIP en adultos, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la TIP entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Pacientes pediátricos:

En el estudio pediátrico fase 3, la media (SD) de los episodios de hemorragia compuestos fue de 1,9 (4,2) para el grupo de romiplostim y 4,0 (6,9) para el grupo de placebo. La incidencia entre los pacientes de la utilización del medicamento de rescate, como criterio de valoración secundario, no fue estadísticamente significativa.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

En los estudios pediátricos la incidencia de los anticuerpos de unión a romiplostim en cualquier momento, fue de 7,8% (22/282). De los 22 pacientes, 2 pacientes presentaron anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a romiplostim. Adicionalmente, 2,5% (7/282), desarrollaron anticuerpos neutralizantes a romiplostim. Un total de 3,2% (9/282) pacientes presentaron anticuerpos de unión contra TPO en cualquier momento durante el tratamiento con romiplostim. De estos 9 pacientes, 2 pacientes tenían anticuerpos preexistentes no neutralizantes de unión a TPO. Todos los pacientes fueron negativos para actividad neutralizante de TPO.

En el estudio de registro poscomercialización, 19 pacientes pediátricos confirmados fueron incluidos. La incidencia de anticuerpos de unión postratamiento fue 16% (3/19) contra romiplostim, de los cuales 5,3% (1/19) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. No existió ningún anticuerpo detectado contra TPO. En los pacientes adultos, 184 pacientes confirmados fueron incluidos en este estudio; para estos pacientes, la incidencia de los anticuerpos de unión postratamiento fue 3,8% (7/184) contra romiplostim, de los cuales 0,5% (1/184) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes contra romiplostim. Un total de 2,2% (4/184) adultos desarrollaron anticuerpos de unión no neutralizantes contra TPO.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y la especificidad del ensayo utilizado para la detección y pueden verse influenciados por varios factores, incluido el manejo de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la

incidencia de los anticuerpos contra romiplostim con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia poscomercialización

- Eritromelalgia
- Reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema. también presentaron síntomas consistentes con anafilaxis.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En el evento de sobredosis, los recuentos plaquetarios podrían aumentar excesivamente y generar complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender Nplate y controlar los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y de administración (ver las secciones DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Nplate se administra vía subcutánea. La dosis inicial recomendada de Nplate es 1 mcg/kg, basada en el peso corporal real, administrada una vez por semana como inyección subcutánea. La dosis debe ajustarse de modo que los pacientes alcancen y mantengan sus recuentos de plaquetas dentro del rango de plaquetas recomendado de $50 \times 10^9/L$ a $200 \times 10^9/L$.

Adultos:

En los estudios controlados con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia para los pacientes sometidos a esplenectomía estuvo entre 2 mcg/kg a 7 mcg/kg (percentil 25 a percentil 75 respectivamente; mediana de 3 mcg/kg) y para los pacientes no sometidos a esplenectomía estuvo entre 1 mcg/kg a 3 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 2 mcg/kg).

No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Pacientes pediátricos:

En un estudio controlado con placebo, la dosis semanal utilizada con mayor frecuencia fue de 3 mcg/kg a 10 mcg/kg (percentil 25 y percentil 75 respectivamente; mediana de 5,5 mcg/kg). No se deberá exceder la dosis máxima de 10 mcg/kg.

Los ajustes de dosis deben basarse en los recuentos de plaquetas controlados semanalmente hasta que se encuentren estables dentro del rango recomendado. De ahí en adelante, los recuentos de plaquetas deben medirse al menos mensualmente y los ajustes de dosis apropiados deben realizarse de acuerdo con la Tabla ajuste de dosis para pacientes adultos (Tabla 1) o la Tabla ajuste de dosis para pacientes pediátricos (Tabla 2) con el fin de mantener el recuento de plaquetas dentro del rango recomendado. Ver la Tabla 1 y la Tabla 2 que se encuentran a continuación para el ajuste y monitoreo de la dosis.

Cálculo de Dosis

El volumen a administrar se calcula basado en el peso corporal, la dosis requerida y la concentración del producto.

Tabla 1. Guía para ajuste de dosis en adultos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 400	Ajustar la dosis en 1 mcg/kg (aumento o disminución) según el criterio del médico para alcanzar el recuento de plaquetas recomendado entre 50 y $200 \times 10^9/L$.	Cada 2 semanas
> 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de romiplostim si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de dosis de un medicamento para la TIP administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a Nplate.		

Tabla 2. Guía para ajuste de dosis en pacientes pediátricos basado en el recuento de plaquetas

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción	Frecuencia de ajuste
La dosis inicial es de 1 mcg/kg, basada en el peso corporal del paciente		
< 50	Incrementar la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
50 a 200	Mantener la dosis constante.	Cada semana
> 200 a < 400 durante 2 semanas consecutivas	Disminuir la dosis en 1 mcg/kg.	Cada semana
≥ 400	No administrar, suspender la dosis programada. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$. - Considerar disminuir la dosis 1 mcg/kg el próximo día de administración programado. - Considerar mantener la dosis de Nplate si el aumento en el recuento de plaquetas se debió al inicio o aumento de la dosis de un medicamento para la TIP administrado simultáneamente.	Cada semana
Si se interrumpe el tratamiento y cae el recuento de plaquetas, reiniciar la terapia a la dosis previamente utilizada de Nplate.		
Si el paciente presenta pérdida de la respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de la respuesta a Nplate.		

Tabla 3. Guía para calcular la dosis del paciente y el volumen a administrar de Nplate

Dosis del paciente	Dosis del paciente (mcg) = Peso (kg) × Dosis en mcg/kg Cuando se calcule la dosis inicial, siempre se deberá utilizar el peso corporal real al inicio del tratamiento. • En adultos, los ajustes de dosis futuros se basarán únicamente en los cambios de los recuentos de plaquetas. • En pacientes pediátricos, los ajustes de dosis futuros se basarán en los cambios de los recuentos de plaquetas y en los cambios en el peso corporal. Se recomienda medir el peso corporal cada 12 semanas.
---------------------------	---

Si la dosis del paciente es ≥ 23 mcg	Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución . La concentración resultante es de 500 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/500 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana)
Si la dosis del paciente es < 23 mcg	La dilución es necesaria para garantizar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución . La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = Dosis del paciente (mcg)/125 mcg/mL (redondear el volumen a la centésima de mL más cercana)
Ejemplo	Un paciente de 10 kg inicia a una dosis de 1 mcg/kg de romiplostim. Dosis individual para el paciente (mcg) = $10 \text{ kg} \times 1 \text{ mcg/kg} = 10 \text{ mcg}$ Debido a que la dosis es < 23 mcg, la dilución es necesaria para asegurar la dosis exacta. Reconstituya el producto liofilizado como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución y posteriormente diluya el producto como se describe en la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución . La concentración resultante es de 125 mcg/mL. Volumen a administrar (mL) = $10 \text{ mcg}/125 \text{ mcg/mL} = 0,08 \text{ mL}$

Discontinuación del tratamiento

282

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Después de la discontinuación del tratamiento se espera recurrencia de la trombocitopenia (ver las secciones ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). Los pacientes deberían ser evaluados clínicamente periódicamente, y el médico tratante debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Suspenda Nplate si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente para evitar un sangrado clínicamente importante, después de 4 semanas de administración semanal de la dosis más alta de 10 mcg/kg.

Uso de Nplate con terapias farmacológicas concomitantes para la TIP

Las terapias farmacológicas para la TIP utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, IVIG e inmunoglobulina anti-D. Los corticosteroides, danazol y azatioprina se redujeron o suspendieron cuando se administraron en combinación con Nplate.

Incompatibilidades

Nplate debe reconstituirse únicamente con Agua Estéril para Inyección. No mezclar con soluciones de otros medicamentos. No utilizar solución salina o agua bacteriostática.

Nplate no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión. Ningún otro medicamento debe agregarse a las soluciones que contengan romiplostim.

Cuando se requiera dilución (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Dilución), se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. No utilizar dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han evaluado otros diluyentes.

Reconstitución

El vial monodosis de 250 mcg se reconstituye con 0,72 mL de Agua Estéril para Inyección, lo que produce una concentración de 500 mcg/mL (la dosis total extraíble por vial es de 250 mcg en 0,50 mL). Un sobrellenado adicional es incluido en cada vial para garantizar la administración de 250 mcg de romiplostim (Tabla 4).

Como el volumen de inyección puede ser muy pequeño, se debe utilizar una jeringa con graduaciones de 0,01 mL. Para la reconstitución del medicamento se debe utilizar únicamente Agua Estéril para Inyección. No se deben utilizar soluciones de cloruro de sodio o agua bacteriostática en la reconstitución del medicamento.

Durante la reconstitución, el contenido del vial puede rotarse suavemente e invertirse. Evitar agitar en exceso o vigorosamente: NO SACUDIR. Generalmente, la disolución de Nplate tarda menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser clara e incolora. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y/o alteración de la coloración. No administrar Nplate si se observan partículas y/o alteración de la coloración. El producto reconstituido debe administrarse dentro de las 24 horas, ya que no contiene conservantes. El producto reconstituido puede permanecer a temperatura

ambiente de 25°C o refrigerarse entre 2°C y 8°C hasta 24 horas antes de la administración. El producto reconstituido debe protegerse de la luz.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda utilizarlo inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto posreconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve romiplostim reconstituido en la jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Deseche las partes no utilizadas. No mezcle partes no utilizadas de los viales. No administre más de una dosis de un vial.

Tabla 4. Contenido del vial y reconstitución de los viales monodosis de Nplate

Vial monodosis de Nplate	Contenido total de romiplostim por vial		Volumen de agua estéril para inyección		Producto administrable y volumen	Concentración final
250 mcg	375 mcg	agregar	0,72 mL	=	250 mcg en 0,50 mL	500 mcg/mL

Dilución (necesaria cuando la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg)

La reconstitución inicial de romiplostim con volúmenes establecidos de Agua Estéril para Inyección resulta en una concentración de 500 mcg/mL. Si la dosis calculada para el paciente es menor a 23 mcg (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN), se requiere un paso adicional de dilución a 125 mcg/mL con cloruro de sodio al 0,9% (USP o equivalente) estéril y sin conservantes; para garantizar el volumen exacto (ver la siguiente tabla).

Tabla 5. Guía de dilución

Vial monodosis de Nplate	Agregar este volumen de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) estéril y sin conservantes, al vial reconstituido	Concentración después de la dilución
250 mcg	2,25 mL	125 mcg/mL

Para la dilución se debe utilizar únicamente cloruro de sodio al 0,9% estéril sin conservantes. Para la dilución no se debe utilizar Dextrosa (5%) en agua o Agua Estéril para Inyección. No se han realizado pruebas con otros diluyentes.

Después de la dilución:

Se demostró estabilidad física y química en uso por 4 horas a 25°C cuando el producto diluido se mantuvo en una jeringa desechable, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) cuando el producto diluido se mantuvo en el vial original.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 4 horas a 25°C en jeringas desechables, o 4 horas en un refrigerador (2°C a 8°C) en los viales originales, protegidos de la luz.

Precauciones durante la administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de Agua Estéril para Inyección (ver la sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Reconstitución). Se debe tener especial cuidado para asegurar que el volumen apropiado de Nplate es retirado del vial para la administración subcutánea (ver las secciones ADVERTENCIAS y SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.9.0.0.N30

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 8 de mayo 2022 allegado mediante Radicado 20221146999, aprobados en el Acta No. 26 de 2024 numeral 3.4.2.3.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 22.0 del producto Nplate® 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 se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 BILIO-TEC® ÁCIDO N-(2,4,5 TRIMETILFENILCARBAMOILMETIL) IMINODIACÉTICO (MEBROFENIN) 40MG POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 20278947
 Radicado : 20241113967
 Fecha : 09/05/2024
 interesado : GRUPO REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y RADIOFÁRMACOS

Composición: MEBROFENIN 40mg / VIAL
 Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar y conceptuar si el principio activo MEBROFENIN 40mg / VIAL, en las concentración y forma farmacéutica descritas, acoge las indicaciones, precauciones y advertencias del principio activo MEBROFENIN con información ha sido aprobada en **Acta 35 de 2012 numeral 3.1.6.2 o Acta 35 de 2012 numeral 3.1.6.2**, teniendo en cuenta los antecedentes descritos a continuación:

1. Una vez revisadas las normas farmacológicas versión septiembre2024, se evidencia que el principio activo y la concentración mebrofenina 40 mg/vial, se encuentra incluido en la norma farmacológica 1.2.0.0.N20 Fuente: página 16 [normas_farmacologicas_septiembre_2024.pdf](https://www.invima.gov.co/normas_farmacologicas_septiembre_2024.pdf) ([invima.gov.co](https://www.invima.gov.co)) (...)

V09DA04	MEBROFENINA - COMPLEJO ^{99m} Tc	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	40 mg / Vial
---------	--	---	--------------

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica para el principio activo mebrofenina es la siguiente y aplica para todos los medicamentos y concentraciones con este principio activo:

Composición:
 4 mg de mebrofenina.
 20 mg de mebrofenina.
 40 mg de mebrofenina.
 45 mg de mebrofenina.
 Kit para la preparación de tecnecio-99m (99mTc) mebrofenin

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Tecnecio Tc 99m Mebrofenina está indicado como agente de diagnóstico del sistema hepatobiliar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a este compuesto.

Precauciones y advertencias: Los contenidos del vial de reacción están destinados solamente para su uso en la preparación de Tecnecio Tc 99m Mebrofenina y no deben administrarse directamente en el paciente.

Dosificación y grupo etario:

El rango sugerido dosis intravenosa de Tecnecio Tc 99m mebrofenina en un paciente promedio (70 kg) es: Paciente no icterico: 74-185 MBq (2-5 mCi)

Pacientes con bilirrubina sérica nivel superior a 1,5 mg / dl: 111-370 MBq (3-10 mCi).

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
V09DA04	MEBROFENINA - COMPLEJO 99M TC	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Vial
V09DA04	MEBROFENINA - COMPLEJO 99M TC	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	4 mg / Vial

3.9. UNIRS

3.9.1. MITOMICINA C

Radicado : 20241238430

Fecha : 09/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático y colorectal, carcinoma de la célula hepática.

287

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: Mediante Radicado No. 202442400868232 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Mitomicina C, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, 20 mg.

Indicaciones: Tratamiento de la melanosis corneal y conjuntival y en neoplasia melanocítica, vía de administración oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241238430 se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para mitomicina C en la indicación “Tratamiento de la melanosis corneal y conjuntival y en neoplasia melanocítica”, para administrar en adultos vía tópica oftálmica (colirio al 0.02%, 0.04% o 0.05%) 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.

La mitomicina C tiene aprobadas las siguientes indicaciones: Tratamiento paliativo de adenocarcinoma gástrico, pancreático y colorrectal, carcinoma de la célula hepática; en Colombia se comercializa en presentaciones de 5 y 20 mg de polvo liofilizado para inyección.

En la solicitud se informa que la melanosis, las neoplasias melanocíticas y el melanoma ocular son condiciones de salud raras, las primeras son en general benignas, la última tiene una letalidad de 30% a 10 años. Como soporte presenta cinco publicaciones que incluyen una revisión narrativa sobre el uso de mitomicina C en indicaciones quirúrgicas distintas a las solicitadas como UNIRS y cuatro publicaciones de series de casos, (dos, 12, 58 y 12 pacientes, con seguimientos de tres años, 4 meses a 9 años y media de 3 años respectivamente), la serie con más casos reporta “respuesta clínica inicial fue parcial o completa en el 93% de los casos. En general, 26% desarrollaron enfermedad recurrente en una media de 13 meses después del tratamiento. Las tasas de recidiva por patología fueron 20% para melanosis primaria adquirida (PAM), 25% para melanoma, 0% para neoplasia intraepitelial corneo conjuntival (CCIN), 67% para carcinoma escamo celular (SCC) y 57% para carcinoma de glándula sebácea (SGC). Se observaron eventos adversos a corto plazo en el 52%, pero sólo el 7% requirió la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos a largo plazo, como la persistencia de queratoconjuntivitis, epífora y problemas corneales se produjeron en el 31% de los casos”.

Informa que la indicación no ha sido aprobada para el principio activo en agencias reguladoras revisadas ni en guías de práctica clínica, sin embargo, relata que desde la década de los 70 se utilizan soluciones en concentraciones del 0,02% y 0.04% con buenos resultados.

La Sala considera que la evidencia presentada es de muy baja certeza, pero promisorio y dado que se trata de un principio activo ampliamente conocido para ser usado en una enfermedad rara, es poco probable que se construya evidencia de mejor calidad, por tanto, recomienda incluir mitomicina C solución inyectable 20 mg para preparación magistral de solución para uso oftálmico al 0.02%, 0.04% y 0.05% en la indicación “*Tratamiento de adultos con melanosis corneal o conjuntival o con neoplasia melanocítica, vía de administración oftálmica*” en el listado de UNIRS, con la información propuesta.

Indicaciones:

Tratamiento de adultos con melanosis corneal o conjuntival o con neoplasia melanocítica, vía de administración oftálmica.

Dado que se trata de una preparación magistral para uso oftálmico de un principio activo de uso oncológico, este debe ser preparado en centrales de mezclas que cuenten con la certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima.

Dosificación y grupo etario:

Pacientes: Adultos

Dosis: Colirios 0,02%, 0,04%, 0,05% 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.

Contraindicaciones:

Las descritas en el registro sanitario:

Hipersensibilidad al medicamento, trombocitopenia, trastornos de la coagulación o aumento de hemorragia de cualquier etiología. Se debe emplear con sumo cuidado en pacientes con insuficiencia renal significativa, debe administrarse preferentemente en pacientes hospitalizados. Durante el tratamiento y por los menos durante las siete semanas siguientes se debe hacer controles hemáticos.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben dar su consentimiento para el tratamiento con Mitomicina C y el uso no autorizado en procedimientos oftálmicos. Los riesgos y complicaciones del uso en concentraciones >0,2 mg/mL o el uso durante más de 2 minutos aunque son poco frecuentes, incluyen glaucoma secundario, edema corneal, adelgazamiento o perforación corneal o escleral que requiere trasplantes de córnea, deficiencia permanente de células madre, catarata madura de aparición repentina, descompensación corneal, corectopia (desplazamiento de la pupila de su posición normal), iritis, calcificación escleral, fusión escleral, oclusión vascular retiniana, irritación conjuntival (enrojecimiento del ojo), fotofobia y dolor incapacitantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ocurren localmente e incluyen hipotonía, maculopatía por hipotonía, blebitis, endoftalmitis, Reacciones vasculares, reacciones corneales y cataratas.

Interacciones:

Con medicamentos mielosupresores aumentan los efectos adversos. El dextran y la urocinasa potencian la acción citotóxica del fármaco.

3.9.2. GLUCONATO DE CLORHEXIDINA

Radicado : 20241237519

Fecha : 10/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Antiséptico tópico indicado para el cuidado del sitio de inserción de catéter (cuidado de catéter), antisepsia de piel en muñón umbilical, preparación preoperatoria de la piel, antisepsia del sitio de inserción del catéter, en antisepsia de piel durante procedimientos de venopunción.

Solicitud: Mediante radicado No. 202442400868502 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Gluconato de clorhexidina, forma farmacéutica: solución, 2%.

Indicaciones: Tratamiento de queratitis por acanthamoeba, vía de administración oftálmica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241237519 se presenta solicitud de inclusión en listado de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para Gluconato de clorhexidina solución oftálmica al 0.2 o 0.02 %, para la indicación “Tratamiento de queratitis por acanthamoeba, vía de administración oftálmica”, para administrar 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.

En la solicitud informa que la queratitis por Acanthamoeba es una infección ocular rara y peligrosa que se asocia con un alto riesgo de ceguera para el paciente infectado, ocurre principalmente en usuarios que usan lentes de contacto, cuyo diagnóstico es difícil y se puede tratar incorrectamente por no hacer el diagnóstico diferencial.

Como soporte presenta dos series de pocos casos (5 y 12 pacientes) y una revisión sistemática de Cochrane que identificó solo un ensayo clínico aleatorizado versus fármaco similar que parece ser otro recomendado en la indicación, sin mayor soporte de evidencia, no se encontraron diferencias importantes (alto riesgo de error tipo 2 por reducida muestra 56 ojos 55 pacientes y comparador farmacológicamente similar que también es un uso por fuera de lo aceptado en el registro).

Informa que la indicación no ha sido aprobada para el principio activo en agencias reguladoras revisadas, sin embargo, señala que es un tratamiento recomendado por organizaciones de oftalmólogos y CDC por fuera de lo aceptado en la aprobación reguladora (off label).

La Sala considera que la evidencia presentada es de muy baja certeza, pero promisorio y dado que se trata de un principio activo ampliamente conocido como antiséptico para ser usado en una enfermedad rara, es poco probable que se construya evidencia de mejor calidad.

La Sala encuentra que en Colombia no está incluido en Normas Farmacológicas el medicamento de base para la preparación magistral que propone el interesado (clorhexidina solución al 20% en agua purificada). Por lo anterior, recomienda requerir al solicitante para que especifique cual o cuales medicamentos con registro sanitario vigente en Colombia se podrían utilizar para hacer la preparación magistral y la forma de adecuación como solución para uso oftálmico.

3.9.3. FLUCONAZOL

Radicado : 20241237671

Fecha : 12/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

Solicitud: Mediante radicado No. 202442400868702 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Fluconazol, forma farmacéutica: solución inyectable, 200 mg/100 mL

Indicaciones: Tratamiento de infecciones invasivas por Cándida, vía de administración oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241237671 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo Fluconazol, forma farmacéutica: solución inyectable, 200 mg/100 mL vía de administración oftálmica, Dosis: 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico. En la indicación Tratamiento de infecciones invasivas por Cándida.

Como soporte el interesado presenta estudio de Mahdy RA, Nada WM, & col. Assessment safety and efficacy of a combination therapy of topical amphotericin B and subconjunctival fluconazole for the treatment of fungal keratitis.

291

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El estudio tenía como objetivo evaluar el tratamiento de la queratitis fúngica utilizando una terapia combinada de una baja concentración de colirio tópico de anfotericina B (0,2 mg/mL) junto con inyecciones subconjuntivales de 2 mg/mL de fluconazol.

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario de Zagazig e incluyó 12 pacientes con 12 pares de ojos con úlceras corneales resistentes que presentaban las siguientes características clínicas sugestivas de queratitis fúngica: úlcera gruesa elevada, borde plumoso y formación de canalículos. Los cultivos de las muestras de córnea se realizaron en medio de agar Sabouraud. Se utilizaron colirios tópicos de anfotericina B en una concentración de 0,2 mg/mL en dextrosa al 5% cada 2 horas durante 21 días junto con inyecciones subconjuntivales de fluconazol 2 mg/mL.

Entre los ojos sometidos a cultivo de muestras corneales, 8 ojos tuvieron resultados positivos: Se detectó *Cándida* en 5 ojos (66%) y crecieron hongos filamentosos en los cultivos de 3 ojos. Nueve ojos mejoraron como resultado del tratamiento, mostrando una curación completa de las úlceras (75%). Tres casos no mostraron mejoría (25%); 2 casos desarrollaron endoftalmitis; y 1 caso fue negativo. Un único caso con perforación corneal tuvo resultados negativos en el cultivo.

El uso de una combinación de colirio tópico de anfotericina B a una concentración de 0,2 mg/mL en dextrosa al 5% con inyección subconjuntival de fluconazol 2 mg/mL tuvo la ventaja de una menor incidencia de las complicaciones del uso local de anfotericina B y un espectro más amplio de cobertura antifúngica. Este estudio informa de una tasa relativamente alta de éxito en la curación de la queratitis fúngica, con una reducción significativa de los posibles efectos secundarios del uso local de agentes antifúngicos.

Adicionalmente, presenta el estudio Evaluación de la Susceptibilidad Antifúngica y Características Clínicas en Queratitis Fúngica en un Centro de Atención Terciaria en el Norte de la India (Murugesan Vanathi & Col); este estudio prospectivo evaluó la susceptibilidad antifúngica de 50 casos de queratitis fúngica, analizando la efectividad de varios antifúngicos como natamicina, anfotericina B, voriconazol, itraconazol, fluconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina mediante la prueba E-test.

Los resultados indicaron que *Fusarium* spp. fue altamente sensible a natamicina (93.3%) y posaconazol (80%), mientras que la susceptibilidad a fluconazol e itraconazol fue solo del 13.4%. En el caso de *Aspergillus flavus*, el 93.4% de los aislamientos fueron sensibles a voriconazol y el 86.7% a posaconazol.

Se observó que 12 ojos sanaron en menos de tres semanas, mientras que 14 casos tuvieron una cicatrización retardada y 24 evolucionaron a queratitis crónica. El estudio encontró que natamicina sigue siendo el tratamiento de primera línea para *Fusarium*, mientras que voriconazol y posaconazol son efectivos para *Aspergillus* spp. Además, se observó variabilidad en la respuesta clínica según el hongo aislado y su susceptibilidad antifúngica.

El estudio resalta la importancia de realizar pruebas de sensibilidad antifúngica para mejorar el tratamiento de la queratitis fúngica y adaptar las terapias a las tendencias emergentes de resistencia.

También allega una revisión narrativa que sugiere que “Los nuevos agentes antifúngicos y la terapia combinada en comparación con la monoterapia se consideran más eficaces en el tratamiento de la queratitis micótica”.

Informa que el uso de fluconazol en la indicación solicitada no ha sido aprobada por agencias reguladoras de referencia, ni incluida en guías de práctica clínica.

La Sala considera que la evidencia presentada no incluye pacientes con candidiasis ocular invasiva y es de muy baja certeza y que para esta indicación la literatura sugiere el uso de terapias sistémicas por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue evidencia científica que soporte el UNIRS propuesto.

Adicionalmente, en el marco del artículo 38 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda solicitar al interesado el diligenciamiento del numeral “5.3. Experiencia del uso UNIRS en Colombia” del “Formato de Presentación de la Evaluación Farmacológica de Usos No Incluidos en Registros Sanitarios (UNIRS)”. Para la evaluación farmacológica es importante disponer de información relacionada con el tiempo y frecuencia de uso en Colombia y si existen estudios, ya sea series de casos, casos y controles, cohortes y ensayos clínicos que contribuyan a conocer el desempeño del medicamento en el país para el UNIRS solicitado.

3.9.4. FLUCONAZOL

Radicado : 20241237744

Fecha : 12/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar), candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

Solicitud: Mediante radicado No. 202442400868702 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Fluconazol, forma farmacéutica: solución inyectable, 200 mg/100 mL.

Indicaciones: Tratamiento de queratitis micótica por aspergillus, cándida y fusarium. Vía de administración Oftálmica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241237744 se presenta solicitud de inclusión en listado de uso no incluido en el registro

293

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sanitario (UNIRS) para fluconazol en la indicación “Tratamiento de queratitis micótica por aspergillus, candida y fusarium”, vía de administración Oftálmica 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico. Fluconazol se comercializa en diversas presentaciones en Colombia aprobadas para el tratamiento tópico o sistémico de infecciones micóticas.

En la solicitud se informa que la queratitis micótica es la infección de tipo ulcerativa de la córnea causada por hongos que se presenta con mayor frecuencia en regiones cálidas y húmedas con economías agrícolas y en desarrollo, donde constituye más del 50% de las infecciones corneales. El manejo de la queratitis micótica resulta difícil por dificultades en la identificación del hongo, confusión con otros tipos de queratitis, respuesta lenta o poco satisfactoria al manejo médico disponible en el mercado actual, difícil disponibilidad de los fármacos de primera elección en presentación oftálmica y severidad de las secuelas e incapacidad que producen.

Como soporte presenta una serie de casos (12 ojos 12 pacientes) con administración subconjuntival de fluconazol más anfotericina tópica, una serie de 6 casos con uso tópico, un estudio en que evaluaron susceptibilidad in vitro, le fue mejor a posaconazol, y una revisión narrativa que sugiere el uso de antimicóticos tópicos “Los nuevos agentes antifúngicos y la terapia combinada en comparación con la monoterapia se consideran más eficaces en el tratamiento de la queratitis micótica.

Informa que el uso de fluconazol en la indicación solicitada no ha sido aprobada por agencias reguladoras de referencia, ni incluida en guías de práctica clínica, solo está aprobado en Etiopia.

La Sala considera que la evidencia presentada es de muy baja certeza y que natamicina suspensión para uso oftálmico 5%, es un medicamento incluido en Normas Farmacológicas aprobado en dicha indicación, pero actualmente no disponible comercialmente en Colombia. Por lo anterior, la Sala recomienda negar la solicitud de UNIRS para fluconazol en la indicación solicitada e incluir natamicina en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.9.5. ASFOTASA ALFA

Radicado : 20241238808

Fecha : 12/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Solicitud: Mediante radicado No. 2024423001006312 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Asfotasa alfa, forma farmacéutica: Solución inyectable, 40 mg/mL Y 100 mg/mL.

Indicaciones: Uso de asfotasa alfa para el inicio de la terapia de reemplazo o sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con hipofosfatasa (HPP) de inicio en la edad pediátrica (0-18 años) que tengan 12 años de edad o más para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad evidenciadas por un diagnóstico clínico y paraclínico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241238808 referente al principio activo asfotasa alfa, solución inyectable de 40 mg/mL y 100 mg/mL, la Sala Especializada de Medicamento y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita aprobación de la indicación "... para el inicio de la terapia de reemplazo o sustitución enzimática a largo plazo en pacientes con hipofosfatasa (HPP) de inicio en la edad pediátrica (0-18 años) que tengan 12 años de edad o más para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad Asfotasa alfa evidenciadas por un diagnóstico clínico y paraclínico".

El interesado esencialmente propone eliminar los rangos de edad de inicio del medicamento, con el propósito de que los pacientes con 12 años o más pero que hayan iniciado la enfermedad en la edad pediátrica, pueden recibir el tratamiento.

Como soporte científico, se apoya en la solicitud realizada por la Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica y otras publicaciones, entre ellas:

Khan y colaboradores (2019) publicaron una actualización sobre el diagnóstico y manejo de la hipofosfatasa (HPP) en Canadá, destacando la variabilidad clínica en adultos. Señalan que la mayoría de los pacientes presentan síntomas al momento del diagnóstico, aunque con un retraso significativo entre su aparición y la confirmación. En adultos con HPP de inicio pediátrico, son comunes la pérdida prematura de dientes deciduales, el dolor, las fracturas por fragilidad, la debilidad muscular y el uso de ayudas para la marcha. Además, los adultos pueden sufrir fracturas por estrés, especialmente en metatarsianos y la región subtrocantérea. Aquellos con osteomalacia pueden desarrollar pseudo-fracturas femorales, y la cicatrización ósea deficiente es una característica distintiva de la HPP. Estudios recientes también evidencian una reducción de la densidad mineral ósea, alcanzando niveles osteoporóticos en la columna lumbar y la cadera. La conclusión del estudio sugiere que los adultos con HPP deberían recibir terapia de reemplazo enzimático si cumplen ciertos criterios, como la presencia de osteomalacia, pseudofracturas, dolor musculoesquelético intratable a opioides, condrocalcinosis con dolor persistente, fracturas osteoporóticas severas, consolidación ósea retardada o incompleta, y alteraciones funcionales significativas que afecten la movilidad.

La Guía para el Monitoreo de Pacientes con Hipofosfatasa tratados con asfotasa alfa (Kishani, 2017), establece que el tratamiento en adultos debe ser individualizado según la presentación clínica, los síntomas predominantes y la práctica médica local o regional. Además, se recomienda un estudio radiológico completo del esqueleto y, en casos de

riesgo (como enfermedad renal crónica, antecedentes de fracturas o baja densidad mineral ósea), la realización de una biopsia ósea, interpretando los resultados con precaución debido a las particularidades de la HPP.

También se incluyen fichas técnicas del producto de otras agencias regulatorias del producto STRENSIQ® con indicación terapéutica en paciente con hipofosfatasa de inicio en edad pediátrica o juvenil y un “Reporte de deliberación de resultados” emitido por el Ministerio de Salud de Japón el 9 de junio de 2015, que recopila resúmenes de estudios clínicos y respalda la aprobación del producto, bajo la condición de realizar un estudio de posmercadeo sobre eficacia y seguridad en todos los pacientes que reciban la terapia durante un periodo de 10 años.

La Guía de Práctica Clínica de Endocrinología Pediátrica para hipofosfatasa (2020) en Japón, recomienda la terapia de reemplazo en pacientes con diagnóstico definitivo de HPP y pronóstico desfavorable. También sugiere su uso en casos con mejor pronóstico si presentan síntomas como manifestaciones óseas y debilidad muscular, ya que se espera una mejoría con el tratamiento (Grado de recomendación 1, nivel de evidencia C).

Además, adjunta un informe de la Agencia Española de Medicamentos sobre el estudio ENB-009-10, realizado con 19 pacientes (13-66 años) bajo dos dosis y un grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en densidad mineral ósea, distancia recorrida en el test de 6 minutos ni cambios en osteomalacia evaluados por biopsia ósea. El informe concluye que los resultados de eficacia clínica son limitados y solo sirven como datos de apoyo en adultos.

Por otro lado, el estudio de Seefried y col. (2023) (NCT03418389) evaluó los efectos de la asfotasa alfa en adultos con hipofosfatasa de inicio pediátrico tras 24 meses de tratamiento. Con 22 participantes (media de edad: 48.7 años), se observaron mejoras significativas en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, en los tiempos del "Timed Up and Go" y de levantarse de la silla, así como en la velocidad de marcha y la fuerza de agarre. También se registraron mejoras en los puntajes del componente físico del SF-36 y en la funcionalidad de las extremidades inferiores. No se detectaron cambios significativos en el nivel de dolor. Aunque el 86.4% presentó reacciones en el lugar de inyección, no se reportaron efectos secundarios graves ni preocupaciones de seguridad.

El Consenso Colombiano para el manejo de la hipofosfatasa (Prieto y Col, 2019) indica que el diagnóstico de la HPP puede realizarse de manera confiable mediante hallazgos clínicos y una actividad subnormal de fosfatasa alcalina (FA) en suero, ajustada por edad y género. Como pruebas complementarias, se pueden evaluar los sustratos de Fanet (PLP en suero, PEA y PPi en orina) y otros análisis de laboratorio como calcio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH). Además, la identificación de mutaciones en el gen ALPL (MIM 171760) es fundamental cuando los datos bioquímicos y clínicos son inconcluyentes y para brindar asesoramiento genético y diagnóstico prenatal en casos graves de la enfermedad.

Con base en la información aportada, la Sala considera que el estudio prospectivo, con más de dos años de seguimiento, sugiere cierto beneficio clínico en pruebas funcionales osteomusculares. Asimismo, las Guías recomiendan su uso en pacientes adultos con inicio en la edad pediátrica que presenten algún grado de patología osteomuscular o dolor intratable. Sin embargo, debido al alto riesgo de sesgo en estos estudios, los datos disponibles no son un soporte científico sólido e implican alta incertidumbre.

La Sala considera que el inicio de tratamiento con asfotasa alfa en mayores de 12 años es una indicación que se encuentra en investigación y recomienda que estos pacientes sean incluidos en dichas investigaciones cuyos resultados podrán disminuir la incertidumbre y tomar una decisión de fondo con respecto a esta indicación. La Sala recomienda requerir al interesado allegar información clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en la evaluación del balance beneficio-riesgo para el inicio de asfotasa alfa en mayores de 12 años con hipofosfatasa alfa.

3.9.6. VORICONAZOL

Radicado : 20241237891

Fecha : 19/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Tratamiento de infecciones sistémicas por *Cándida*, *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp y *Aspergilosis*. Medicamento antifúngico alternativo en la profilaxis de pacientes que están en alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas, como los pacientes receptores de trasplantes de médula ósea (TMO).

Solicitud: Mediante radicado No. 202442400868812 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Voriconazol, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, 200 mg

Indicaciones: Tratamiento de queratitis fúngica Vía de administración Oftálmica e Intravítrea.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241237891 el interesado allega solicitud de evaluación de la siguiente indicación UNIRS para el principio activo Voriconazol, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, 200 mg. Para la indicación propuesta: Tratamiento de queratitis fúngica Vía de administración Oftálmica e Intravítrea.

Como soporte el interesado allega ficha técnica de Pfizer, en que aparece:

Dentro de la etiología de la queratitis infecciosa, la infección corneal por hongos varía entre un 6 y un 60% dependiendo de la región geográfica que se exponga.

297

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios microbiológicos exponen que la queratitis fúngica es producida fundamentalmente por hongos filamentosos y levaduras.

El tratamiento de la queratitis fúngica es complejo, requiere antifúngicos por tiempo prolongado y debridaciones frecuentes. Clásicamente los tratamientos más utilizados han sido natamicina tópica para hongos filamentosos y anfotericina B para levaduras. Sin embargo, persisten dudas respecto al mejor esquema de tratamiento actual, principalmente dado la escasa penetración intraocular de los antifúngicos mencionados. La rareza de esta patología, la falta de terapias efectivas que se encuentren disponibles para países en vías de desarrollo, sumado a la escasez de estudios locales de esta condición, generan un gran desafío para el médico oftalmólogo y dan cuenta de la necesidad de realizar una revisión actualizada de las terapias disponibles, basado en evidencia y con recomendaciones claras para un mejor enfrentamiento de esta afección.

La familia antifúngica de los azoles, tanto imidazoles como triazoles (diferenciados en su vida media) logran su efecto manteniéndose clásicamente como fármacos de segunda línea en el tratamiento de la queratitis fúngica. Sin embargo, durante los últimos años el voriconazol, un derivado sintético del fluconazol, se ha convertido en una alternativa de tratamiento, dado su penetrancia ocular y su espectro de cobertura fúngica.

Las revisiones de literatura han identificado que el Voriconazol por vía intraestromal, intravítreo, tópico y subconjuntival es efectivo para el tratamiento de diversos tipos de hongos que incluyen *Cándida*, *Aspergillus* y otros, dando un resultado clínico especialmente adecuado en aquellas que han recibido múltiples tratamientos previos.

Igualmente allegan reportes de caso de tratamiento de la queratitis fúngica sola o en combinación con otros microorganismos, han mostrado que el voriconazol es efectivo en pacientes que requieren este tipo de medicamento, mostrando un tiempo de resolución mayor, recuperación de la agudeza visual más rápida y disminución más rápida de la inflamación.

También se presenta la monografía Sandoz en que se presentan datos en relación a la indicación solicitada para Voriconazol, pero se especifica que la indicación es para la forma farmacéutica gotas oftálmicas (colirio) al 1%.

Se describe que la eficacia clínica y seguridad para voriconazol muestra un amplio espectro de actividad *in vitro*, con actividad antifúngica frente a especies de *Candida* incluyendo *Scedosporium* o *Fusarium* de sensibilidad limitada a los medicamentos antifúngicos existentes.

Se incluyen datos clínicos de estudios comparados de uso de Voriconazol en inicio por aplicación sistémica en: - Infecciones por *Aspergillus* – eficacia en pacientes con aspergilosis de mal pronóstico, Candidemia en pacientes no neutropénicos

Las gotas oftálmicas de voriconazol que se utilizan suelen tener una concentración del 1 %, son bien toleradas por el ojo y son estables. A pesar de la evidencia existente que sugiere que las gotas oftálmicas son eficaces en el tratamiento de la queratitis fúngica, se necesitan más estudios, especialmente en relación con el uso de las gotas oftálmicas como tratamiento de primera línea y como estándar de tratamiento, la preparación de concentraciones más altas y la frecuencia de dosificación óptima.

La Sala encuentra que la evidencia disponible sobre el uso del voriconazol para el tratamiento de queratitis fúngica tanto en solución oftálmica al 1%, como solución inyectable para administración intravítrea en adultos y pediatría, se considera de moderada certeza y por tanto, recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS. Dado que ambas soluciones (gotas oftálmicas al 1% y solución inyectable 100 µg/0,1 mL) requieren preparación magistral, estas deben ser preparadas en centrales de mezclas que cuenten con la certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima.

Indicaciones:

Tratamiento de queratitis fúngica vía de administración oftálmica e intravítrea.

Dosificación y grupo etario:

Dosificación para población adulta y pediátrica es:

- Solución oftálmica 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.
- La dosis recomendada para administración intravítrea es de 100 microgramos/0,1 ml.

Contraindicaciones:

Las descritas en el registro sanitario:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al voriconazol o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, ritonavir, alcaloides del ergot y hierba de san juan.

Precauciones y advertencias:

Las descritas en el registro sanitario:

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Advertencias: el riesgo de zigomicosis y embarazo. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa LAPP o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento

Reacciones adversas:

Los efectos adversos de este medicamento por vía oftálmica son, en general, leves y

transitorios. Los más frecuentes son los siguientes: irritación, sensación de escozor o quemazón en el ojo, visión borrosa, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño en el ojo. Habitualmente es bien tolerado. Puede aparecer cierta irritación ocular. Si la irritación perdura u observa algún otro síntoma anormal contacte inmediatamente con su oftalmólogo.

Interacciones:

El voriconazol oftálmico puede tener interacciones medicamentosas significativas, así como las diferentes formas farmacéuticas disponibles. Sin embargo, como la absorción sistémica del voriconazol oftálmico es mínima en comparación con las formulaciones orales o intravenosas, las interacciones medicamentosas pueden ser menos comunes, pero aún posibles. Es posible que se presenten interacciones con medicamentos oftálmicos, como los corticosteroides oftálmicos, debido a posibles efectos aditivos o sinérgicos, medicamentos sistémicos o con medicamentos anticoagulantes.

3.9.7. IMATINIB

Radicado : 20241245506

Fecha : 20/09/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones:

- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide (mielógena) crónica recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (LMC ph+).
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con LMC p+ en crisis blástica, en fase acelerada o en fase crónica tras el fracaso de un tratamiento con interferón
- Tratamiento de los pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada asociada al cromosoma filadelfia (lla ph+), integrado en la quimioterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con lla ph+ recidivante o resistente al tratamiento, en monoterapia.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndromes mielodisplásicos o trastornos mieloproliferativos (SMD/TMP) asociados a reordenamientos del gen del receptor del factor de crecimiento derivado de los trombocitos (PDGFR).
- Tratamiento de los pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) sin la mutación d816v de c-kit o con estado mutacional desconocido de c-kit.
- Tratamiento de los pacientes adultos con síndrome hipereosinofílico (SHE) o leucemia eosinofílica crónica (LEC).
- Tratamiento de los pacientes adultos con tumores malignos del estroma gastrointestinal (TEGI) de carácter irresecable o metastásico asociados a kit (CD117), es decir, con tegi kit+.
- Tratamiento adyuvante de los pacientes adultos en los que se ha practicado la resección del TEGi kit+.
- Tratamiento de los pacientes adultos con dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de carácter irresecable, recidivante o metastásico

300

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST KIT (CD117) positivo. Los pacientes que tienen un riesgo bajo o muy bajo de recaída no deben recibir tratamiento adyuvante

Solicitud: Mediante radicado No. 2024240000843021 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Imatinib, forma farmacéutica: Tabletas de liberación no modificada, Cápsulas de liberación no modificada, 400 mg/1U, 100 mg/1U.

Indicaciones: Cordomas avanzados o metastásicos que no responde a la resección quirúrgica ni a la radioterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Imatinib en: “Cordomas avanzados o metastásicos que no responde a la resección quirúrgica ni a la radioterapia”.

El interesado presenta como propuesta el uso no incluido en el registro sanitario del producto de referencia para el tratamiento de cordomas avanzados o metastásicos que no responden a la resección quirúrgica ni a la radioterapia. Actualmente, no existe un tratamiento farmacológico aprobado para pacientes con cordoma, y la única terapia disponible es la resección quirúrgica o la radioterapia como alternativa en casos inoperables. Se trata de un tumor maligno sumamente raro, con una incidencia de 0.08 por 100,000 casos.

El sustento de la propuesta se basa en diversos estudios y metaanálisis. En particular, el metaanálisis de Hongfeng Meng et al. (2025), que abarca 12 estudios con 365 pacientes, muestra una tasa de respuesta para los inhibidores de tirosina quinasa (TKI) en el rango de 1.7% a 29%, según los criterios RECIST y Choi. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.41 meses, mientras que la supervivencia global alcanzó los 36.6 meses. En el caso de imatinib, se reportó una supervivencia global de 39.3 meses, superior a la observada con otros TKI (25 meses). Sin embargo, imatinib también mostró una mayor incidencia de efectos adversos, alcanzando un 95%, con manifestaciones como hipertensión, náusea, vómito y edema, de los cuales el 55% fueron considerados graves.

Otra revisión sistemática (Palmer CA, 2022), que incluyó 33 estudios, analizó el uso de terapia molecular dirigida (MTT) en cordomas avanzados, destacando a imatinib y erlotinib como los agentes más utilizados. Se observaron beneficios clínicos en tumores con expresión de PDGFR y/o EGFR, con un perfil de efectos adversos aceptable.

El interesado también presenta la publicación de Stacchiotti et al. (2015), del "Grupo de Consenso Global de Cordoma", en la que se destaca que, ante la ausencia de estudios fase 3 y la escasez de estudios fase 2, las recomendaciones se fundamentan en análisis retrospectivos de series de casos. En este contexto, se resalta el papel de imatinib, con

301

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 9 meses. Asimismo, se adjunta un resumen del estudio de Stacchiotti et al. (2018), en el que se analiza la combinación de imatinib con everolimus en cordomas avanzados, observándose un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión.

Por lo anterior, dadas las características de la enfermedad, su pronóstico, su baja incidencia y la evidencia disponible hasta la fecha, la Sala considera que, en el marco de UNIRS, existe un balance favorable entre eficacia y seguridad para el principio activo imatinib. En consecuencia, se recomienda aprobar la solicitud del interesado.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con cordomas avanzados o metastásicos que no responden a la resección quirúrgica ni a la radioterapia.

Dosificación y grupo etario:

Adultos:

Dosis entre 400 y 800 mg día

La dosis entre 400 y 600 mg se debe administrar una vez al día, mientras que una dosis diaria de 800 mg se debe administrar en dosis de 400 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche.

Niños:

La dosificación en niños se debe basar en la superficie corporal (mg/m²). La dosis es de 340 mg/m² al día en niños (sin superar la dosis total de 800 mg)

Se recomienda realizar ajustes de las dosis en pacientes con neutropenia, trombocitopenia y alteraciones de la función hepática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes embarazo, lactancia.

Precauciones y advertencias:

Hipotiroidismo

se han notificado casos clínicos de hipotiroidismo en pacientes tiroidectomizados que recibieron terapia sustitutiva con levotiroxina durante el tratamiento con Imatinib mesilato, en estos pacientes deben vigilarse minuciosamente las concentraciones de tirotropina (TSH).

Hepatotoxicidad

En los pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o severa) deben supervisarse minuciosamente el hemograma de sangre periférica y las enzimas hepáticas

Se han observado casos de toxicidad hepática transitoria en forma de aumentos de las transaminasas e hiperbilirrubinemia cuando Imatinib mesilato se administró con quimioterapia de dosis elevadas. además, se han recibido comunicaciones esporádicas de insuficiencia hepática aguda. Se recomienda vigilar la función hepática cuando se administre asociado a quimioterapia que pueda provocar disfunción hepática

Retención de líquido

Se han registrado casos de retención importante de líquido (derrame pleural, edema, edema pulmonar, ascitis y edema superficial) en aproximadamente el 2,5% de los pacientes con LMC recién diagnosticada que tomaban Imatinib mesilato. Por lo tanto, se recomienda pesar periódicamente a los pacientes. Cualquier aumento rápido de peso debe ser minuciosamente investigado y, en caso necesario, deben emprenderse los cuidados complementarios y las medidas terapéuticas que sean adecuados. en los estudios clínicos se observó una mayor incidencia de tales eventos en los pacientes de edad avanzada o con antecedentes de cardiopatía.

Pacientes con cardiopatía o insuficiencia renal

Se debe supervisar atentamente a los pacientes con cardiopatía, factores de riesgo de insuficiencia cardíaca o antecedentes de insuficiencia renal. los que presenten signos o síntomas característicos de insuficiencia cardíaca o renal deben ser objeto de una evaluación y recibir tratamiento.

En los pacientes con síndrome hipereosinofílico (SHE) e infiltración eosinófila oculta en el miocardio, al inicio del tratamiento con Imatinib mesilato se han observado casos esporádicos de choque cardíogeno o disfunción del ventrículo izquierdo que guardaban relación con la desgranulación de dichas células. esta reacción puede revertir si se administran corticoesteroides sistémicos, Se adoptan medidas de apoyo circulatorio y se suspende temporariamente la administración de Imatinib mesilato los SMD/TMP y la MS pueden asociarse a concentraciones elevadas de eosinófilos. por lo tanto, debe considerarse la posibilidad de efectuar un ecocardiograma y determinar las concentraciones séricas de troponina en los pacientes con SHE/LEC y en los pacientes con SMD/TMP o ms asociados a concentraciones elevadas de eosinófilos. si algún valor presenta anomalías, debe considerarse el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (de 1 a 2 mg/kg) durante una o dos semanas al principio del tratamiento con Imatinib mesilato

Hemorragia gastrointestinal

en los estudios clínicos de fase III efectuados en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos, 211 pacientes (12,9%) presentaron hemorragias de grado 3 o 4 en alguna zona. en el estudio clínico de fase II realizado en pacientes con TEGI malignos irresecables o metastásicos (estudio b2222) Se registraron hemorragias gastrointestinales en ocho pacientes (5,4%) y hemorragias en la zona de metástasis tumorales en cuatro de ellos (2,7%). Las hemorragias tumorales eran intrabdominales o intrahepáticas según la localización anatómica de las lesiones tumorales. la localización gastrointestinal del tumor puede haber contribuido a la hemorragia gastrointestinal en esta población de pacientes. además, desde la comercialización del producto se ha notificado ectasia vascular del antro gástrico (EVAG), causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal, en pacientes con LMC, LLA y otras enfermedades. por consiguiente, es necesario vigilar la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente al principio del tratamiento con Imatinib mesilato y durante el mismo. si fuera necesario, se puede considerar la posibilidad de retirar el tratamiento con Imatinib mesilato

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

se han notificado casos de SLT en pacientes tratados con Imatinib mesilato por ello se recomienda corregir cualquier deshidratación de importancia clínica y tratar la hiperuricemia antes de comenzar el tratamiento con Imatinib mesilato

Reactivación de la hepatitis b

se han producido reactivaciones de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL, como el imatinib. Algunos casos con implicación de fármacos inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL desencadenaron una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que obligaron a un trasplante de hígado o tuvieron desenlace mortal

Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En caso que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis b. Así mismo, se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB. en los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

Pruebas de laboratorio

Hematología

se deben realizar de forma periódica hemogramas completos durante el tratamiento con Imatinib mesilato. El tratamiento con Imatinib mesilato de pacientes con LMC se ha asociado a neutropenia y trombocitopenia. No obstante, la manifestación de estas citopenias depende del estadio de la enfermedad en tratamiento; las citopenias son más frecuentes en los pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica que en los pacientes con LMC en fase crónica. en tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reducir la dosis de Imatinib mesilato, como se recomienda en el apartado posología y administración.

Función hepática

en los pacientes que reciben Imatinib mesilato es necesario controlar de forma asidua la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina). Como se indica en el apartado posología y administración (subapartado reacciones adversas no hemáticas), tales anomalías de laboratorio deben contrarrestarse con la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis de Imatinib mesilato

Función renal

Imatinib mesilato y sus metabolitos no se eliminan de manera significativa por vía renal. aunque la depuración de creatinina disminuye con la edad, esta no afecta apenas la

farmacocinética de Imatinib mesilato. En los pacientes con disfunción renal, la exposición plasmática al imatinib es aparentemente mayor que en los pacientes con función renal normal, debido probablemente a las concentraciones plasmáticas elevadas de glucoproteína ácida (AGP, proteína transportadora del imatinib) que se observan en esas personas. a juzgar por la depuración de creatinina (CLCR), no hay correlación entre la exposición al imatinib y el grado de disfunción renal entre los pacientes con disfunción renal leve (CLCR: 40-59 ml/min) y los pacientes con disfunción renal severa (CLCR < 20 ml/min). no obstante, como se recomienda en el apartado posología y administración, cabe la posibilidad de reducir la dosis inicial de imatinib si no es tolerada.

El tratamiento prolongado con Imatinib mesilato puede asociarse con un deterioro clínicamente significativo de la función renal. por ello, la función renal se debe evaluar antes de comenzar el tratamiento con Imatinib mesilato y vigilarse estrechamente durante el tratamiento, prestando especial atención a los pacientes que presenten factores de riesgo de disfunción renal. si se observa una disfunción renal, se iniciarán los cuidados y el tratamiento pertinentes que recomienden las guías terapéuticas habituales.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se han notificado casos de retraso del crecimiento en niños y preadolescentes que recibieron Imatinib mesilato. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con Imatinib mesilato en el crecimiento de los pacientes pediátricos. por consiguiente, se recomienda la vigilancia estrecha del crecimiento de los niños que reciben Imatinib mesilato.

Reacciones adversas:

Aquellas que figuran en los registros sanitarios vigentes y en trámite de renovación y las descritas en la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Se detallan a continuación las reacciones adversas notificadas, excepto los casos aislados, por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen utilizando 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Tabla resumen de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
<i>Poco frecuentes:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaringitis, neumonía, sinusitis, celulitis, infección del tracto respiratorio superior, influenza, infección del tracto urinario, gastroenteritis, sepsis
<i>Raras:</i>	Infección fúngica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Reactivación del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	
<i>Raras:</i>	Síndrome de lisis tumoral
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia tumoral/necrosis tumoral ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Shock anafiláctico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy frecuentes:</i>	Neutropenia, trombocitopenia, anemia
<i>Frecuentes:</i>	Pancitopenia, neutropenia febril
<i>Poco frecuentes:</i>	Trombocitemia, linfopenia, depresión de la médula ósea, eosinofilia, linfadenopatía
<i>Raras:</i>	Anemia hemolítica, microangiopatía trombótica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes:</i>	Anorexia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipocalcemia, aumento del apetito, hipofosfatemia, disminución del apetito, deshidratación, gota, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hiponatremia
<i>Raras:</i>	Hipercalcemia, hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	
<i>Frecuentes:</i>	Insomnio
<i>Poco frecuentes:</i>	Depresión, disminución de la libido, ansiedad
<i>Raras:</i>	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes:</i>	Mareo, parestesia, alteraciones del gusto, hipoestesia
<i>Poco frecuentes:</i>	Migraña, somnolencia, síncope, neuropatía periférica, alteración de la memoria, ciática, síndrome de piernas inquietas, temblor, hemorragia cerebral
<i>Raras:</i>	Aumento de la presión intracraneal, convulsiones, neuritis óptica
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Edema cerebral ³
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	Edema palpebral, aumento del lagrimeo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa
<i>Poco frecuentes:</i>	Irritación ocular, dolor ocular, edema orbital, hemorragia escleral,

	hemorragia retiniana, blefaritis, edema macular
<i>Raras:</i>	Catarata, glaucoma, papiloedema
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Hemorragia vítrea*
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Poco frecuentes:</i>	Vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Trastornos cardíacos	
<i>Poco frecuentes:</i>	Palpitaciones, taquicardia, insuficiencia cardíaca congestiva ³ , edema pulmonar
<i>Raras:</i>	Arritmia, fibrilación auricular, paro cardíaco, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame pericárdico
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Pericarditis, tamponamiento cardíaco
Trastornos vasculares	
<i>Frecuentes:</i>	Sofocos, hemorragia
<i>Poco frecuentes:</i>	Hipertensión, hematomas, hematoma subdural, enfriamiento periférico, hipotensión, fenómeno de Raynaud
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Trombosis/embolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea, epistaxis, tos
<i>Poco frecuentes:</i>	Derrame pleural, dolor faringolaríngeo, faringitis
<i>Raras:</i>	Dolor pleural, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal
<i>Frecuentes:</i>	Flatulencia, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, sequedad de boca, gastritis
<i>Poco frecuentes:</i>	Estomatitis, ulceración de la boca, hemorragia gastrointestinal ⁷ , eructación, melena, esofagitis, ascitis, úlcera gástrica, hematemesis, queilitis, disfagia, pancreatitis
<i>Raras:</i>	Colitis, íleo, enfermedad inflamatoria intestinal
<i>Frecuencia no conocida:</i>	Obstrucción iliaca/intestinal, perforación gastrointestinal, diverticulitis, ectasia vascular antral gástrica (EVAG)
Trastornos hepatobiliares	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de enzimas hepáticas
<i>Poco frecuentes:</i>	Hiperbilirubinemia, hepatitis, ictericia

Raras:	Insuficiencia cardíaca, necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Edema periorbital, dermatitis/eccema/erupción
Frecuentes:	Prurito, edema facial, sequedad de la piel, eritema, alopecia, sudoración nocturna, reacción de fotosensibilidad
Poco frecuentes:	Erupción pustular, contusión, aumento de la sudoración, urticaria, equimosis, aumento de la tendencia a tener moratones, hipotricosis, hipopigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, onicoclasia, foliculitis, petequias, psoriasis, púrpura, hiperpigmentación de la piel, erupciones bullosas, paniculitis (incluido eritema nodoso)
Raras:	Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), decoloración de las uñas, edema angioneurótico, erupción vesicular, eritema multiforme, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema pustuloso generalizado agudo (AGEP), pénfigo
Frecuencia no conocida:	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis liquenoide, liquen plano, necrosis epidérmica tóxica, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pseudoporfiria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Espasmos y calambres musculares, dolor musculoesquelético incluyendo mialgia, artralgia, dolor óseo
Frecuentes:	Hinchazón de las articulaciones
Poco frecuentes:	Rigidez de articulaciones y músculos, osteonecrosis
Raras:	Debilidad muscular, artritis, rabdomiolisis/miopatía
Frecuencia no conocida:	Retraso en el crecimiento en niños
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Dolor renal, hematuria, insuficiencia renal aguda, aumento de frecuencia urinaria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal crónica
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Ginecomastia, disfunción eréctil, menorragia, menstruación irregular, disfunción sexual, dolor en los pezones, aumento del tamaño de las mamas, edema de escroto
Raras:	Cuerpo lúteo hemorrágico/quiste de ovario hemorrágico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Retención de líquidos y edema, fatiga
Frecuentes:	Debilidad, pirexia, anasarca, escalofríos, rigidez
Poco frecuentes:	Dolor en el pecho, malestar
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de peso
Frecuentes:	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinofosfoquinasa sérica, aumento del lactato deshidrogenasa sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica
Raras:	Aumento de amilasa sérica
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 siguiente enlace: https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp	

Interacciones:

Pueden producirse interacciones farmacológicas al administrar imatinib con otros medicamentos. se recomienda cautela al administrar imatinib con rifampicina u otros inductores potentes de la CYP3A4, ketoconazol u otros inhibidores potentes de la CYP3A4, sustratos de la CYP3A4 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, ciclosporina o pimoza) o sustratos de la CYP2C9 de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, warfarina y otros derivados cumarínicos)

3.9.8. INSULINA HUMANA DNA RECOMBINANTE

Radicado : 20241254328

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus

Solicitud: Mediante radicado No. 202442401332512 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Insulina humana DNA recombinante, forma farmacéutica: Suspensión inyectable, 100 UI.

Indicaciones: Tratamiento de queratopatía neurotrófica y úlceras corneales, vía de administración oftálmica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Insulina humana DNA recombinante suspensión inyectable 100 UI en: *“Tratamiento de queratopatía neurotrófica y úlceras corneales, vía de administración oftálmica”*.

La queratopatía neurotrófica es una enfermedad degenerativa poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1,6 a 4,2 casos por cada 10.000 personas. Esta condición es causada por daño en el nervio trigémino, lo que provoca una pérdida parcial o total de la inervación y sensibilidad corneal. Como consecuencia, se deteriora la función sensorial y trófica de los nervios corneales, disminuyen los reflejos protectores y los neuromoduladores tróficos, y se degrada el epitelio corneal. Entre las causas se incluyen anomalías congénitas, patologías oculares (como infecciones herpéticas), afecciones neurológicas, cirugía, condiciones sistémicas (como la diabetes mellitus) y el uso crónico de colirios como el timolol, que dañan las terminaciones nerviosas corneales.

El tratamiento médico convencional de la queratopatía neurotrófica incluye el uso de lubricantes oculares como hipromelosa, geles de carbómero, hidroxipropilguar, hialuronato y combinaciones de hialuronato. Se recomienda su aplicación frecuente y sin

conservantes. En casos de defectos epiteliales, se emplean antibióticos tópicos profilácticos para disminuir el riesgo de queratitis infecciosa.

El interesado adjunta tres publicaciones: una revisión de literatura, un estudio retrospectivo de casos y controles y un reporte de casos. En la revisión de literatura, Wang et al. (2017) a 6 pacientes les recetaron gotas de insulina como uso compasivo para el tratamiento de úlceras corneales neurotróficas después de haber fracasado el tratamiento estándar. La insulina tópica se preparó mezclando insulina regular en lágrimas artificiales con una base de polietilenglicol y propilenglicol a una concentración de 1 unidad / mL, y se prescribió 2-3 veces al día. Lograron la reepitelización completa entre 7 a 25 días tras el inicio del tratamiento. Díaz-Valle et al. (2020) reportaron una tasa de cicatrización del 81% en 21 ojos tratados con la misma concentración, con un tiempo medio de reepitelización de 34,8 días. Un ensayo aleatorizado (Fai et al., 2017) comparó diferentes concentraciones de insulina tópica (0,5, 1 y 2 UI) en 32 ojos diabéticos, encontrando que la concentración de 0,5 UI fue la más efectiva, logrando una tasa de curación del 100% en 72 horas, en comparación con el 62,5% en concentración de 1 UI/gota y de 2 UI/gota (Bartlett et al., 1994).

El estudio retrospectivo de casos y controles incluyó 37 pacientes que desarrollaron queratopatía neurotrófica (NK) un mes después de la vitrectomía diabética entre octubre de 2020 y junio de 2023. El grupo de estudio incluyó 19 pacientes tratados con insulina 1 UI 4 veces al día, la cual se preparó diluyendo 2,5 ml de insulina con 2,5 ml de lágrimas artificiales a base de propilenglicol. El grupo control incluyó 18 pacientes tratados con colirios lubricantes sin conservantes y antibióticos tópicos profilácticos. El tiempo hasta la curación de NK (días) fue de $23,1 \pm 11,6$ en el grupo de estudio versus $10,9 \pm 6,8$ en el grupo control, con una diferencia de medias de 12,16 días (IC 95%: 6,1–18,3, $p = 0,001$). El análisis de supervivencia indicó que el grupo tratado con insulina tenía 0% y 20% de estadios NK 2 y 3, respectivamente, que no lograron la curación del epitelio corneal, en comparación con el 20% y el 66,7% del grupo control ($P < 0,001$). El reporte de casos correspondió al estudio de Wang et al. (2017), ya incluido en la revisión de literatura.

Por lo anterior, y conforme a los criterios establecidos en la normatividad UNIRS, la Sala recomienda incluir insulina humana DNA recombinante, suspensión inyectable 100 UI en el listado de medicamentos de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) en la indicación: *“Tratamiento de pacientes adultos con queratopatía neurotrófica y úlceras corneales cuando no tengan respuesta al tratamiento convencional, vía de administración oftálmica”*.

Indicación:

Tratamiento de pacientes adultos con queratopatía neurotrófica y úlceras corneales cuando no tengan respuesta al tratamiento convencional, vía de administración oftálmica.

Dosificación y grupo etario:

Pacientes: Adultos

Dosis: Colirio: 1mUI/1mL 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico

Contraindicaciones (Las descritas en el registro sanitario):

Hiperglucemia una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. Hipoglucemia en la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución. Cambio desde otras insulinas la transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (DNA recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N desde otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. Reacciones en la zona de inyección como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva,

311

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Precauciones y advertencias (Las descritas en el registro sanitario):

Hiperglucemia Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. **Hipoglucemia** En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución. **Cambio desde otras insulinas** La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. Evitar confusiones accidentales o errores de medicación Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® N y otras insulinas **Reacciones en la zona de inyección** Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® N no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas. **Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina** Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca

congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre. Anticuerpos contra la insulina La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Reacciones adversas (Las descritas en el registro sanitario):

Hipoglucemia, reacciones alérgicas, reacciones en el sitio de la inyección, lipodistrofia, aumento de peso y edema.

Interacciones (Las descritas en el registro sanitario):

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa. Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia. La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

3.9.9. VANCOMICINA

Radicado : 20241254365

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Tratamiento de Infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la metilina (beta-lactámico-resistentes). Está indicada para pacientes

313

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otras drogas, incluyendo penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones causadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. La vancomicina está indicada para el tratamiento inicial cuando se sospecha de estafilococos resistentes a la metilicina, pero después de disponer de los datos de susceptibilidad, la terapia debe ajustarse en consecuencia. La vancomicina es eficaz en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica. Su eficacia se ha documentado en otras infecciones debidas a estafilococos, incluyendo septicemia, infecciones óseas, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y de la estructura de la piel. Cuando las infecciones estafilocócicas son localizadas y purulentas, los antibióticos se utilizan como complementos a las medidas quirúrgicas apropiadas. Se ha reportado que la vancomicina es eficaz sola o en combinación con un aminoglucósido para endocarditis causada por *Streptococcus viridans* o *S. Bovis*. Para la endocarditis causada por enterococos (por ejemplo, *E. Faecalis*), se ha descrito que la vancomicina es eficaz sólo en combinación con un aminoglicósido. Se ha reportado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difteroides. La vancomicina se ha utilizado con éxito en combinación con rifampicina, un aminoglucósido o ambos en endocarditis de prótesis valvular de inicio temprano causada por *S. epidermidis* o *diphtheroids*.

Solicitud: Mediante Radicado No. 202442401332542 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Vancomicina, forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable, 500 mg.

Indicaciones: Tratamiento de infecciones localizadas en el ojo y/o vitreo causadas por cocos gram-positivos tanto aeróbios como anaeróbios, así mismo de queratitis y endoftalmitis bacterianas. Vía de administración oftálmica, subconjuntival e intravítrea.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241254365 se solicita evaluación de indicación de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo Vancomicina, forma farmacéutica polvo estéril para reconstituir a solución inyectable, 500 mg. En la indicación tratamiento de infecciones localizadas en el ojo y/o vitreo causadas por cocos gram-positivos tanto aeróbios como anaeróbios, así mismo de queratitis y endoftalmitis bacterianas.

Para el UNIRS propuesto allega el ensayo clínico de Dehghani AR, & col. (*Cefazolin-Gentamicin versus Vancomycin-Ceftazidime Eye Drops for Bacterial Corneal Ulcers; a Randomized Clinical Trial*), en el que se comparó la eficacia de la cefazolina-gentamicina tópica frente a la vancomicina/ceftazidima para el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas.

Este ensayo clínico aleatorizado doble ciego que se realizó en pacientes con úlceras corneales bacterianas remitidos al Hospital Feiz, Isfahan, Irán, entre 2004 y 2005. Los pacientes fueron asignados a colirios de cefazolina-gentamicina o vancomicina-ceftazidima de forma enmascarada. Las medidas de resultado incluyeron el tiempo de

314

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

resolución de la infiltración estromal, la reepitelización del defecto epitelial y la eliminación de la inflamación de la cámara anterior, así como los resultados de los cultivos y las complicaciones.

El estudio incluyó 89 ojos de 89 pacientes con úlceras corneales bacterianas, 57 (64%) varones y 32 (36%) mujeres. En el 46% de los casos, los cultivos fueron negativos. 41 ojos recibieron cefazolina-gentamicina y 48 ojos fueron tratados con vancomicina-ceftazidima. El tiempo para la resolución de la infiltración estromal fue de $17,7 \pm 4,3$ días frente a $13,8 \pm 3,6$ días ($P = 0,04$), el tiempo para la reepitelización completa fue de $13,2 \pm 3,1$ días frente a $9,6 \pm 2,7$ días ($P = 0,01$) y el tiempo para la limpieza de la cámara anterior fue de $11,6 \pm 2,9$ días frente a $8,1 \pm 2,3$ días ($P = 0,04$) en los grupos de cefazolina-gentamicina y vancomicina-ceftazidima, respectivamente. La queja más frecuente relacionada con los medicamentos fue el ardor ocular en el 73,1% de los pacientes tratados con cefazolina-gentamicina y el 62,9% de los casos que recibieron vancomicina-ceftazidima ($P=0,007$).

Los colirios de vancomicina-ceftazidima parecen ser más eficaces que los de cefazolina-gentamicina para el tratamiento de las úlceras corneales bacterianas y probablemente son mejor tolerados localmente.

Allega el estudio de Durand ML, (*Dohlman CH. Successful prevention of bacterial endophthalmitis in eyes with the Boston keratoprosthesis*), realizado para determinar la influencia de la profilaxis tópica con vancomicina en la incidencia de endoftalmitis bacteriana en ojos con una queratoprótesis de Boston (KPro). Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 255 ojos de 231 pacientes que recibieron una KPro entre marzo de 1990 y diciembre de 2006. Los diagnósticos preoperatorios fueron quemadura, penfigoide cicatricial ocular (PCO), síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y fallo del injerto/otros. Los pacientes utilizaron profilaxis antibiótica tópica mientras duró la KPro: polimixina-trimetoprima o una quinolona en la década de 1990, o una quinolona con o sin vancomicina a partir de finales de 1999. Para cada ojo KPro, el intervalo de seguimiento se dividió en meses con o sin vancomicina (grupo con vancomicina frente a grupo sin vancomicina). La incidencia de endoftalmitis se calculó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Los 255 ojos fueron seguidos durante 673,6 pacientes-año (media, 2,64 años; rango, 1 semana a 13 años). Hubo 18 casos de endoftalmitis bacteriana; 17 se produjeron al menos 6 semanas después de la intervención (intervalo, 1,5 a 46 meses). Los cocos grampositivos causaron más del 80% de los casos. Sólo 1 caso, debido a una micobacteria atípica, se produjo en un paciente que utilizaba vancomicina. La incidencia de endoftalmitis bacteriana fue menor en el grupo con vancomicina que en el grupo sin vancomicina: 0,35% frente a 4,13% por paciente-año ($p = 0,001$). También fue menor en los ojos con SJS en los que se utilizó vancomicina que en los que no se utilizó: 1,76% frente a 18,39% por paciente y año ($p = 0,009$). En los ojos con diagnóstico preoperatorio de quemadura, PCO o fallo del injerto/otro, la incidencia en el grupo de vancomicina fue nula. Los autores concluyen que vancomicina tópica más una quinolona es eficaz para prevenir la endoftalmitis bacteriana en ojos KPro.

También allega las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo, y del Instituto Mexicano de Seguro Social que recomiendan el uso de vancomicina + ceftazidima solución para administración intravítrea en el tratamiento de endoftalmitis bacteriana.

La Sala encuentra que la información allegada corresponde al uso de:

- Vancomicina + ceftazidima solución oftálmica (gotas) para el tratamiento de úlceras corneales bacterianas (Ensayo clínico).
- Vancomicina + ceftazidima solución para administración intravítrea en el tratamiento de endoftalmitis bacteriana (Guía de Práctica Clínica).
- Vancomicina en asociación con otros antibióticos en solución oftálmica (gotas) para la prevención de infección posterior a queratoprótesis (cohorte retrospectiva).

Adicionalmente, la Sala encuentra que en el numeral 3.9.12 se solicita UNIRS para amikacina en indicación similar en el que se allega información complementaria sobre el uso de vancomicina en endoftalmitis y/o úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a amikacina y vancomicina.

Por lo anterior, y conforme a los criterios establecidos en la normatividad UNIRS, la Sala recomienda incluir vancomicina en el listado de medicamentos de Uso no Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) en la indicación: Administración oftálmica en pacientes adultos con endoftalmitis y/o úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la vancomicina.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con endoftalmitis y/o úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la vancomicina (Gram positivos), vía de administración oftálmica o intravítrea.

Dado que se trata de preparaciones magistrales para uso oftálmico, estas deben ser preparadas en centrales de mezclas que cuenten con la certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima.

Dosificación y grupo etario

Dosificación para población adulta es:

- Solución oftálmica de 1.4%; 3.5%; 5% 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.
- La dosis recomendada para administración intravítrea es de 1mg/0.1mL; 25 mg/0.5mL.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

En ocasiones se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad graves y mortales. En este caso, el tratamiento con vancomicina debe interrumpirse inmediatamente y se deben iniciar medidas de emergencia adecuadas. En los pacientes que recibieron vancomicina por periodos prolongados o de forma concomitante con otros medicamentos que pueden causar neutropenia o agranulocitosis, se debe realizar un seguimiento del recuento de leucocitos a intervalos regulares. Todos los pacientes que reciben vancomicina deben someterse periódicamente a estudios hematológicos, análisis de orina y pruebas de función hepática y renal. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en asociación con el tratamiento con vancomicina. La mayoría de estas reacciones se produjeron a los pocos días y hasta un máximo de ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y se les debe supervisar estrechamente por si presentan reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una RACG con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento. Espectro de actividad antibacteriana La vancomicina tiene un espectro de actividad antibacteriana limitada a organismos gram-positivos. No es adecuado su uso en monoterapia para el tratamiento de algunos tipos de infecciones a menos que el patógeno ya esté documentado y sea sensible o exista una alta sospecha de que el (los) patógeno(s) puede(n) tratarse adecuadamente con vancomicina. Para un uso racional de vancomicina se debe tener en cuenta el espectro de actividad bacteriana, el perfil de seguridad y la conveniencia de la terapia antibacteriana estándar para tratar de forma individual al paciente. La ototoxicidad, que puede ser transitoria o permanente se ha notificado en pacientes con pérdida previa de la audición, que han recibido dosis intravenosas excesivas, o que han recibido tratamiento concomitante con otra sustancia ototóxica activa como un aminoglucósido. Se debe evitar el uso de vancomicina en pacientes con pérdida de audición previa. La pérdida de la audición puede ser precedida por tinnitus. La experiencia con otros antibióticos sugiere que la pérdida de la audición puede ser progresiva a pesar de la interrupción del tratamiento. Para reducir el riesgo de ototoxicidad, se deben determinar los niveles en sangre periódicamente y se recomienda la comprobación periódica de la función auditiva. Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles al daño auditivo. Por lo que en estos pacientes se debe monitorizar la función vestibular y la audición durante y después del tratamiento. Se debe evitar el uso simultáneo o secuencial de otras sustancias ototóxicas.

La vancomicina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo anuria, teniendo en cuenta que la posibilidad de desarrollar efectos tóxicos es mucho mayor con la presencia de concentraciones elevadas en sangre de manera prolongada. El riesgo de toxicidad se incrementa con concentraciones elevadas en sangre o terapias prolongadas.

La vancomicina puede aumentar la depresión miocárdica inducida por fármacos anestésicos. Durante la anestesia, las dosis deben diluirse bien y administrarse lentamente con una adecuada monitorización cardíaca. Los cambios de posición deben retrasarse hasta que se complete la perfusión para permitir el ajuste postural. En caso de diarrea persistente debe considerarse la posibilidad de enterocolitis pseudomembranosa que podría poner en riesgo la vida del paciente. No se deben administrar medicamentos antidiarreicos.

El uso prolongado de la vancomicina puede resultar en el sobrecrecimiento de organismos no sensibles. Es esencial la observación cuidadosa del paciente. Si se produce una sobreinfección durante el tratamiento, se deben tomar las medidas apropiadas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son flebitis, reacciones pseudo-alérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo (“síndrome del cuello rojo”) en relación con una perfusión intravenosa demasiado rápida. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluido el SSJ, la NET, la DRESS y la PEAG, en asociación con el tratamiento con vancomicina.

Otras reacciones adversas:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raras Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Raras Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas. No conocida Síndrome de Kounis

Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes Pérdida transitoria o permanente de la audición. Raras Vértigo, tinnitus, mareo.

Interacciones:

La administración simultánea de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado a eritema, rubefacción tipo histamínica y reacciones anafilactoides. Se ha observado que la frecuencia de efectos adversos asociados a la perfusión aumenta con la administración simultánea de agentes anestésicos. Los efectos adversos asociados a la perfusión pueden reducirse mediante la administración de la vancomicina como perfusión durante 60 minutos antes de la inducción anestésica. La administración simultánea o secuencial de vancomicina con otros principios activos potencialmente ototóxicos, neurotóxicos y/o nefrotóxicos especialmente gentamicina, anfotericina B, estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, tobramicina, viomicina, bacitracina, polimixina B, piperacilina/tazobactam, colistina y cisplatino, puede potenciar la nefrotoxicidad y/u ototoxicidad de la vancomicina y, en consecuencia, requiere un control cuidadoso del paciente. La administración simultánea de vancomicina y bloqueantes neuromusculares aumenta el riesgo de bloqueo neuromuscular.

3.9.10. ACIDO MICOFENÓLICO

Radicado : 20241254366

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones:

En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para: la prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal. la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

- Tratamiento de nefropatías lúpicas grados iii, iv y v que han respondido a la terapia de inducción

Solicitud: Mediante radicado No. 2024423001071352 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Acido micofenólico, forma farmacéutica: Cápsula dura que no modifique la liberación del fármaco, Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, Tabletas de liberación modificada, Polvo para suspensión oral, Concentración ácido micofenólico 180 mg/1U, ácido micofenólico 360mg/1U, micofenolato de mofetilo 250 mg/1U, micofenolato de mofetilo 500 mg/1U, micofenolato de mofetilo 200 mg/mL.

Indicaciones: Esclerosis sistémica con compromiso cutáneo en pacientes adultos de 18 años o más.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado No. 20241254366 se presenta solicitud de inclusión en listado de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para ácido micofenólico en la indicación ***“Esclerosis sistémica con compromiso cutáneo en pacientes adultos de 18 años o más”*** para administrar 360 a 3000 mg cada 24 horas vía oral. El principio activo tiene aprobadas las siguientes indicaciones en el registro sanitario: 1) En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para: la prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal; la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco; la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático; 2) Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción. Adicionalmente tiene aprobadas las siguientes indicaciones para UNIRS: 1) Profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra huésped (eich) en pacientes adultos, 2) uso en el manejo de esclerosis localizada (morfea) en pediatría, 3) uso en el manejo de esclerosis sistémica en pediatría, 4) manejo de niños de

319

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

>= 6 años con nefritis lúpica, 5) síndrome nefrótico con recaídas frecuentes en niños de 2 a 18 años, 6) síndrome nefrótico corticorresistente en niños de 2 a 18 años y 7) síndrome nefrótico dependiente de esteroides en niños de 2 a 18 años. en Colombia se comercializa en tabletas por 180, 250, 360 y 500 mg y suspensión para uso oral con 200 mg/ml.

En la solicitud se informa que la esclerosis sistémica con compromiso cutáneo está incluida en el listado de enfermedades raras en Colombia, esta condición de salud implica alta carga de morbilidad y no hay medicamentos aprobados para su tratamiento específico en Colombia.

Como soporte presenta:

1) Resultados de ensayo clínico doble ciego controlado con placebo que incluyó 41 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica (Naidu, 2019. *Effect of Mycophenolate Mofetil (MMF) on Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease with Mildly Impaired Lung Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial*) que fueron asignados de manera aleatoria para recibir micofenolato de mofetilo (MMF) o placebo, en el que no se encontró efecto en la variable principal capacidad vital forzada, la única diferencia estadísticamente significativa, sin alcanzar la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI), fue en la variable secundaria puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS), que se basa en la medición del grosor de la piel en 17 zonas del cuerpo.

2) Análisis post-hoc de dos estudios clínicos (Namas, 2018. *Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post-Hoc Analyses from the Scleroderma Lung Study I and II*) que en conjunto incluyeron 287 pacientes con esclerodermia pulmonar, reporta que MMF y ciclofosfamida fueron similares en el mRSS y superiores a placebo en mRSS con diferencias que superan la MDCI y que micofenolato parece presentar mejor perfil de seguridad.

3) Una revisión sistemática sobre la seguridad y eficacia de micofenolato en esclerosis sistémica (Omair, 2015. *Safety and Effectiveness of Mycophenolate in Systemic Sclerosis. A Systematic Review*), que tuvo como uno de los objetivos secundarios evaluar el efecto de micofenolato en piel, identificó 21 estudios, que incluyeron 487 pacientes que recibieron micofenolato, reporta que datos observacionales sugieren que el micofenolato puede ser eficaz para mejorar o estabilizar la enfermedad pulmonar intersticial y la afectación de la piel.

4) Un estudio (Hinchcliff, 2013. *Molecular Signatures in Skin Associated with Clinical Improvement during Mycophenolate Treatment in Systemic Sclerosis*) analizó biopsias de 12 pacientes con esclerosis sistémica y 10 controles e identificó cambios en la expresión génica en la piel que están asociados con mejoría en mRSS tras la administración de micofenolato en pacientes con esclerosis sistémica.

5) Un estudio (Hinchcliff, 2018. *Mycophenolate Mofetil Treatment of Systemic Sclerosis Reduces Myeloid Cell Numbers and Attenuates the Inflammatory Gene Signature in Skin*) caracterizó cambios moleculares y celulares en biopsias de piel de 11 sujetos con esclerosis sistémica tratados con MMF por más de 24 meses, para identificar los cambios que pueden estar asociados con respuesta favorable en el mRSS.

6) Una descripción del seguimiento a largo plazo de una cohorte de 42 pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa quienes recibieron MMF (Boulos, 2017. *Long-Term Efficacy and Tolerability of Mycophenolate Mofetil Therapy in Diffuse Scleroderma Skin Disease*), en la que se reporta reducción en mRSS de $3,7 \pm 7,1$ ($P = 0,07$) después de 1 año de tratamiento, $7,6 \pm 8,3$ después de 2 años ($P = 0,01$) y $10,5 \pm 10,3$ después de 5 años y que dos pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos.

7) Una descripción del seguimiento de una cohorte de 326 pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa temprana (Herrick 2017, *Treatment Outcome in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: The European Scleroderma Observational Study (ESOS)*), de los cuales 123 recibieron MMF, se encontraron reducciones estadísticamente significativas en mRSS a los 12 meses en todos los grupos: -4,0 (-5,2 a -2,7) unidades para el metotrexato, -4,1 (-5,3 a -2,9) para MMF, -3,3 (-4,9 a -1,7) para la ciclofosfamida y -2,2 (-4,0 a -0,3) para los que no recibieron inmunosupresor; la supervivencia fue más pobre en el grupo sin inmunosupresor (84,0%) a los 24 meses. Concluyen que el posible tamaño de efecto de los inmunosupresores es modesto y que se requieren tratamientos más eficaces.

8) un estudio clínico abierto sin grupo comparador (Derk, 2009. *A Prospective Open-Label Study of Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Diffuse Systemic Sclerosis*) que incluyó 15 pacientes con esclerosis sistémica difusa a quienes se administró MMF y fueron seguidos por 12 meses, se informa que la mRSS media disminuyó de 22.5 en línea de base a 13.6 a los 6 meses y 8.4 a los 12 meses; 9 pacientes completaron la totalidad del estudio, 6 suspendieron temporal o definitivamente el tratamiento por eventos adversos (2 diarrea, 1 foliculitis de piel, 1 neumonía severa, 1 rash cutáneo y 1 herpes zoster) en diferentes momentos del estudio. Concluyen que se requieren ensayos clínicos controlados para confirmar los efectos de MMF en estos pacientes, no se puede descartar que la mejoría en algunos de los pacientes sea parte de la historia natural de la enfermedad.

9) Descripción de cohorte de 98 pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa que recibieron MMF (Le, 2011. *Long-Term Experience of Mycophenolate Mofetil for Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis*), se reporta cambio en mRSS desde 24.4 ± 9.5 en línea de base hasta 23.4 ± 10.1 , 21.4 ± 10.6 , 17.5 ± 10.3 y 17.5 ± 10.4 para los meses 3, 6, 9 y 12 respectivamente. Concluyen que los cambios pueden ser debidos a la historia natural de la enfermedad y que se requieren de ensayos clínicos controlados para confirmarlos.

10) Revisión narrativa de opciones de tratamiento en esclerosis sistémica (McMahan, 2020. *An Update on the Pharmacotherapeutic Options and Treatment Strategies for Systemic Sclerosis*) en la que se identifica a MMF como una de las opciones en caso de enfermedad cutánea difusa, también menciona ciclofosfamida, metotrexato, inmunoglobulina IV,

lenabasum, trasplante de células madre hematopoyéticas, pirfenidona y algunos nuevos inmunomoduladores que están en estudio, incluso algunos biológicos.

La indicación esclerosis sistémica con compromiso cutáneo no aparece aprobada para ácido micofenólico en agencias reguladoras de referencia.

La Sala considera que la evidencia presentada para soportar el uso de micofenolato en pacientes con esclerosis sistémica con compromiso cutáneo en pacientes adultos de 18 años o más es de baja certeza (series de pocos casos, cohortes sin grupo control, efecto en variable secundaria en un ECA vs ciclofosfamida con reducido tamaño de muestra, un análisis post-hoc de dos estudios, recomendación de expertos), pero promisorio y dado que la indicación puede ser considerada como parte de un grupo de condiciones, algunas de las cuales han sido incluidas en el listado de enfermedades huérfanas, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS al ácido micofenólico en la indicación “Esclerosis sistémica con compromiso cutáneo en pacientes adultos de 18 años o más” para administrar 360 a 3000 mg cada 24 horas vía oral.

Indicaciones:

Esta indicado en el tratamiento de esclerosis sistémica con compromiso cutáneo en pacientes adultos.

Dosificación y grupo etario:

360 mg cada 24 horas a 2160 mg cada 24 horas de Micofenolato de sodio (ácido micofenólico)

500 mg cada 24 horas a 3000 mg cada 24 horas de Micofenolato mofetilo

Adultos de 18 años o más.

Contraindicaciones:

Contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo (MMF) o al ácido micofenólico (MPA) o a cualquiera de los componentes del medicamento.
- Durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica y mayor riesgo de aborto en los primeros 3 meses.
- En mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.
- En mujeres que estén amamantando a sus hijos (lactancia).

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- Antes de administrar micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico a mujeres con capacidad de gestación, se deberá descartar la existencia de un embarazo y constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces.

- Solicitar a las pacientes que usan micofenolato mofetilo o ácido micofenólico, informen si están considerando quedar embarazadas. En el caso de una paciente esté considerando quedar embarazada, determinar si existen opciones de tratamiento adecuadas con menor potencial de toxicidad embriofetal.
- A pacientes hombres se les explicará, que durante el tratamiento con micofenolato mofetilo o ácido micofenólico y hasta 90 días después de que este haya finalizado, no deben donar espermatozoides y deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.
- Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores poli terapéuticos, los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico como parte de un régimen inmunosupresor, corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.
- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en combinación con otros inmunosupresores. Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
- Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en combinación con otros inmunosupresores; el riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.
- Una inmunosupresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por polyomavirus.
- Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC (VJC), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Los casos notificados presentaban generalmente

- factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunosupresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.
- Durante la administración de micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunosupresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.
- Puede aumentar la gravedad de la covid-19. se considerará la posibilidad de reducir la dosis o retirar definitivamente micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK o en casos de covid-19 de trascendencia clínica.
- Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.
- Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de micofenolato de mofetilo o de interrumpir su administración.
- En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico. La aparición de neutropenia puede relacionarse con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia ($CAN < 1,3 \times 10^3/\mu l$), se interrumpirá la administración de micofenolato de mofetilo o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.
- Se debe indicar a los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea. En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico se realizará un hemograma completo semanalmente durante

el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año.

- Se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico. Se recomienda administrar con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.
- Micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina- guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el Síndrome de Lesch-Nyhan y el Síndrome de Kelley-Seegmiller.
- Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil.
- Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.
- Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes.
- Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 gramo dos veces al día.
- Se debe advertir a los pacientes que sean prudentes cuando conduzcan o utilicen máquinas si presentan reacciones adversas como somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante tratamiento con micofenolato mofetilo o ácido micofenólico.
- La suspensión oral puede contener entre sus excipientes aspartamo (revisar ficha técnica específica) y, por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con fenilcetonuria.
- La suspensión oral contiene sorbitol, por lo tanto, pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.
- Las formulaciones de ácido micofenólico (como micofenolato sódico) contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de

325

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

A continuación, se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos muy frecuentes (≥10%) y frecuentes (≥1/100 a <1/10) y las reacciones adversas descritas en la fase de post comercialización*, la mayoría de estos con frecuencia desconocida:

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster.
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
	Frecuencia no conocida	*meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
	Frecuencia no conocida	*Neutropenia, anemia aplásica y depresión de médula ósea, aplasia eritrocitaria pura, morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet, hipogammaglobulinemia (en combinación con otros inmunosupresores)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia

Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
	Frecuencia no conocida	*leucoencefalopatía multifforme progresiva (LMP) asociada al virus JC (en pacientes tratados con inmunosupresores)
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos. *Hiperplasia gingival, colitis (incluida la colitis por citomegalovirus), pancreatitis.

	Frecuencia no conocida:	*Atrofia de las vellosidades intestinales.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
	Frecuencia no conocida	*nefropatía asociados al virus BK.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia,
	Frecuencia no conocida	*edema angioneurótico y reacción anafiláctica
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

Interacciones:

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del ácido micofenólico) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con ácido micofenólico. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con ácido micofenólico que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con ácido micofenólico que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se

328

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando ácido micofenólico se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando ácido micofenólico se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos): Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de ácido micofenólico.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del ácido micofenólico en un 40 %. Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de ácido micofenólico.

Ciclosporina A: La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas al micofenolato mofetilo. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de CsA, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con ácido micofenólico y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de ácido micofenólico. Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del ácido micofenólico cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico. Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / ácido micofenólico, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de ácido micofenólico se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a ácido micofenólico. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de pérdida de efecto terapéutico, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de ácido micofenólico. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacino y metronidazol: No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de ácido micofenólico con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la

exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de ácido micofenólico.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán)

La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con ácido micofenólico.

Isavuconazol: Se observó un aumento de la exposición al ácido micofenólico ($AUC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y ácido micofenólico dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del ácido micofenólico. Telmisartán cambia la eliminación del ácido micofenólico potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman ácido micofenólico con o sin telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir: Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del ácido micofenólico y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) da lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del ácido micofenólico no es necesario ajustar la dosis de ácido micofenólico. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia, en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con ácido micofenólico y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. Valganciclovir.

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de ácido micofenólico y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al ácido micofenólico del 18% al 70% (AUC_{0-12h}). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al ácido micofenólico y ajustar las dosis de ácido micofenólico en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer: La administración concomitante de ácido micofenólico con sevelamer disminuyó la C_{max} del ácido micofenólico y el AUC_{0-12h} en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar ácido micofenólico al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del ácido micofenólico. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de ácido micofenólico con sevelamer.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con ácido micofenólico y tacrolimus, el AUC y la $C_{máx}$ del ácido micofenólico no se vieron afectados

de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de ácido micofenólico (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por ácido micofenólico.

Vacunas de organismos vivos: Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

3.9.11. ÁCIDO MICOFENÓLICO

Radicado : 20241254371

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones:

En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para: la prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal. la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante cardíaco. la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático.

tratamiento de nefropatías lúpicas grados iii, iv y v que han respondido a la terapia de inducción.

Solicitud: Mediante radicado No. 202442401069252 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Ácido micofenólico, forma farmacéutica: Cápsula dura que no modifique la liberación del fármaco, Tableta con o sin recubrimiento que no modifique la liberación del fármaco, Tabletas de liberación modificada, Polvo para suspensión oral, ácido micofenólico 180 mg/1U, ácido micofenólico 360 mg/1U, micofenolato de mofetilo 250 mg/1U, micofenolato de mofetilo 500 mg/1U, micofenolato de mofetilo 200 mg/mL.

Indicaciones: Esclerosis sistémica con compromiso pulmonar en pacientes adultos de 18 años o más.

CONCEPTO. Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado No. 20241254371 se presenta solicitud de inclusión en listado de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para ácido micofenólico en la indicación “Esclerosis sistémica con compromiso pulmonar en pacientes adultos de 18 años o más” para administrar 360 a 3000 mg cada 24 horas vía oral. El principio activo tiene aprobadas las siguientes indicaciones en el registro sanitario: 1) En combinación con corticosteroides y ciclosporina o bien tacrolimus está indicado para: la prevención del rechazo agudo del injerto, así como para el tratamiento del primer rechazo y del rechazo refractario en receptores de un alotrasplante renal; la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un

331

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

alotrasplante cardíaco; la prevención del rechazo agudo del injerto en receptores de un alotrasplante hepático; 2) Tratamiento de nefropatías lúpicas grados iii, iv y v que han respondido a la terapia de inducción. Adicionalmente tiene aprobadas las siguientes indicaciones para UNIRS: 1) Profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra huésped (eich) en pacientes adultos, 2) uso en el manejo de esclerosis localizada (morfea) en pediatría, 3) uso en el manejo de esclerosis sistémica en pediatría, 4) manejo de niños de ≥ 6 años con nefritis lúpica, 5) síndrome nefrótico con recaídas frecuentes en niños de 2 a 18 años, 6) síndrome nefrótico corticorresistente en niños de 2 a 18 años y 7) síndrome nefrótico dependiente de esteroides en niños de 2 a 18 años. en Colombia se comercializa en tabletas por 180, 250, 360 y 500mg y suspensión para uso oral con 200 mg/ml.

En la solicitud se informa que la esclerosis sistémica es una enfermedad sistémica que incluye varios subtipos que comparten la misma fisiopatología, etiología y complicaciones potencialmente graves, que incluyen afectación cutánea, pulmonar, renal, cardíaca y gastrointestinal, si bien la esclerosis sistémica no está incluida en el listado de enfermedades huérfanas en Colombia, algunos subtipos si lo están; que esta condición de salud implica alta carga de morbilidad, puede afectar los pulmones presentando fibrosis intersticial, lo que altera significativamente la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con tasas de supervivencia a 3 años de 47-56% en casos graves de afectación pulmonar o cardíaca; adicionalmente, no hay medicamentos aprobados para su tratamiento específico en Colombia.

Como soporte presenta 18 publicaciones (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, cohortes y series de caso, revisiones narrativas) que presentan resultados heterogéneos que sugieren efectos favorables de micofenolato de mofetilo (MMF) en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica para enlentecer el deterioro de la función pulmonar y mejorar la calidad de vida, publicaciones que en general señalan la necesidad de realizar ensayos clínicos confirmatorios de adecuada calidad y tamaño para definir el posible lugar en terapéutica, así mismo, informan que MMF es una de las alternativas terapéutica que actualmente se utilizan en estos pacientes.

La indicación enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica no aparece aprobada para ácido micofenólico en agencias reguladoras de referencia. El interesado allega guías de práctica clínica de esclerosis sistémica (*2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis* y *French recommendations for the management of Systemic Sclerosis*) y guía de práctica clínica del colegio americano de reumatología (*2023 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease*) para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial en personas con enfermedad reumática autoinmune sistémica, en las que se menciona micofenolato como una de las opciones de tratamiento para uso por fuera de lo aprobado por la agencia reguladora.

Los soportes allegados son:

332

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 1) Ensayo clínico controlado, doble ciego, que incluyó 142 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica (Tashkin, 2016. *Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma- related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial*) que fueron asignados aleatoriamente para recibir micofenolato de mofetilo (MMF) por 2 años o ciclofosfamida por 1 año. Como resultado se informa que ambos tratamientos preservaron la capacidad vital forzada (variable de resultado principal), sin diferencias importantes entre ellos y que micofenolato fue mejor tolerado.
- 2) Resultados de ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo que incluyó 41 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica (Naidu, 2019. *Effect of Mycophenolate Mofetil (MMF) on Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease with Mildly Impaired Lung Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial*) que fueron asignados de manera aleatoria a recibir micofenolato de mofetilo (MMF) o placebo, en el que no se encontró efecto en la variable principal capacidad vital forzada, la única diferencia estadísticamente significativa, sin alcanzar la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI), fue en la variable secundaria puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS).
- 3) Revisión sistemática y metaanálisis en red (Erre, 2020. *Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis- Related Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Network Meta- Analysis*) que identificó 9 ensayos clínicos con asignación aleatoria, que en conjunto incluyeron 926 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica, se evaluaron 8 tratamientos vs placebo con promedio de 1 año de seguimiento; se reporta que solo rituximab redujo significativamente el declinar de la CVF, no se pudo analizar nintedanib por falta de datos, ningún tratamiento tuvo efecto en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), no hubo diferencias en seguridad y mortalidad entre los diferentes grupos y ciclofosfamida, pomalidomida fueron menos tolerados que placebo, MMF y nintedanib y concluye que se requieren estudios cabeza a cabeza para confirmar los hallazgos y determinar mejor el perfil de seguridad de los diferentes tratamientos.
- 4) Un análisis bayesiano en red (Zheng, 2020. *Comparative efficacy and safety of immunosuppressive therapies for systemic sclerosis related interstitial lung disease: A Bayesian network analysis*) que comparó la eficacia y seguridad de terapias inmunosupresoras en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial relacionada con esclerosis sistémica. Los autores informan que "... aunque la diferencias en las comparaciones agrupadas e indirectas entre las terapias incluidas no fue estadísticamente significativa, demostramos que ciclofosfamida más azatioprina se consideró el más eficaz para prevenir el deterioro de la CVF.

333

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además, identificamos que el MMF fue el más efectivo para reducir el deterioro de la capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono entre las seis estrategias de terapias inmunosupresoras. Aunque la monoterapia con AZA proporcionó menos beneficio para la función pulmonar que otras estrategias activas, mostró un perfil de efecto de EA más seguro que otras terapias inmunosupresoras. Además, se comprobó que metotrexate se asoció con un mayor riesgo de perfil de EA que los tratamientos restantes.

- 5) Revisión sistemática (Flórez-Suárez 2020. Tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis) que seleccionó 14 estudios (dos metaanálisis, ocho ensayos clínicos, tres cohortes retrospectivas y un estudio de casos y controles anidado). Los autores concluyen que “Las terapias inmunosupresoras, especialmente la ciclofosfamida y el MMF, siguen siendo la piedra angular del tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica, ya que la mayoría de la evidencia muestra una mejoría o una progresión lenta de las pruebas de función pulmonar al usarlas. Sin embargo, se requiere más evidencia con respecto al uso de agentes farmacológicos alternativos, en busca de una mejora de la calidad de vida de estos pacientes.
- 6) Una revisión sistemática sobre la seguridad y eficacia de micofenolato en esclerosis sistémica (Omar, 2015. *Safety and Effectiveness of Mycophenolate in Systemic Sclerosis. A Systematic Review*), el objetivo principal fue evaluar los efectos gastrointestinales de MMF y tuvo como uno de los objetivos secundarios evaluar el efecto de micofenolato en la función pulmonar, identificó 21 estudios, que incluyeron 487 pacientes que recibieron micofenolato, reporta que datos observacionales sugieren que el micofenolato puede ser eficaz para mejorar o estabilizar la enfermedad pulmonar intersticial y la afectación de la piel.
- 7) Serie de casos de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica tratados en un centro asistencial (Shenoy, 2016. *Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis*) informa que 34 fueron tratados con MMF y 23 fueron tratados con ciclofosfamida y que después de 6 meses de tratamiento, la CVF aumentó $10,84\% \pm 13,81\%$ en el grupo ciclofosfamida y $6,07\% \pm 11,92\%$ en el grupo MMF, mejoría estadísticamente significativa en ambos grupos ($P < 0,01$), sin diferencia entre ellos. No se informaron eventos adversos importantes en ninguno de los grupos.
- 8) Estudio observacional de 13 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica (Gerbino, 2008. *Effect of Mycophenolate Mofetil on Pulmonary Function in Scleroderma- Associated Interstitial Lung Disease*) que recibieron MMF por al menos 6 meses, se reporta que los pacientes presentaron deterioro de CVF y de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido

334

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de carbono en los 12 meses previos al tratamiento con MMF y que a los 12 meses de tratamiento hubo una mejora en la CVF, mientras se mantuvo capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

- 9) Serie de 5 casos de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica incipiente clínicamente evidente (Lioussis, 2006. *Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease*) informa que después de 4-6 meses de tratamiento con MMF, la DLCO mejoró significativamente en comparación con el pretratamiento (DLCO medio 75,4% vs 64,2% del valor previsto, respectivamente, $p = 0,033$). Los valores de FVC también mejoraron, con la diferencia casi alcanzando niveles de significación estadística (FVC media 76,2% vs 65,6% del valor predicho, $P=0,057$).
- 10) Revisión narrativa (Ueda, 2018. *Mycophenolate mofetil as a therapeutic agent for interstitial lung diseases in systemic sclerosis*) sugiere que MMF debe ser considerado una de las opciones de primera línea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica.
- 11) Reporte de centros europeos de esclerosis sistémica (Adler, 2018. *Systemic sclerosis associated interstitial lung disease - individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group*) informa que 2681 de 3.778 (71%) pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica en el registro de EUSTAR reciben farmacoterapia, de los cuales reciben monoterapia con glucocorticoides (GC) el 30,6%, combinaciones de GC más ciclofosfamida (CYC) (11,9%), azatioprina (AZA) (9,2%), metotrexato (MTX) (8,7%) o micofenolato mofetilo (MMF) (7,3%). Se inició inmunoterapia intensiva (MMF + GC, CYC o CYC + GC) en pacientes con las peores pruebas de función pulmonar y opacificaciones en vidrio esmerilado en las imágenes. Los pacientes sin tratamiento inmunosupresivo mostraron un empeoramiento ligeramente menor de la capacidad vital forzada (CVF) cuando comenzaron con CVF 50-75% o >75%. El GC mostró tendencias negativas al iniciar con FVC <50%. En cuanto a la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), se encontraron tendencias negativas en los pacientes con MMF.
- 12) Un estudio clínico abierto sin grupo comparador (Derk, 2009. *A Prospective Open-Label Study of Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Diffuse Systemic Sclerosis*) que incluyó 15 pacientes con esclerosis sistémica difusa a quienes se administró MMF y fueron seguidos por 12 meses, se informa que la mRSS media disminuyó de 22.5 en línea de base a 13.6 a los 6 meses y 8.4 a los 12 meses; 9 pacientes completaron la totalidad del estudio, 6 suspendieron temporal o definitivamente el tratamiento por eventos adversos (2 diarrea, 1 foliculitis de piel, 1 neumonía severa, 1 rash cutáneo y 1 herpes zoster) en diferentes momentos del estudio. Hubo una tendencia a la mejoría en la función pulmonar. Concluyen que se requieren ensayos clínicos controlados para confirmar los efectos de MMF en estos

335

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes, no se puede descartar que la mejoría en algunos de los pacientes sea parte de la historia natural de la enfermedad.

- 13) Evaluación de los desenlaces reportados por los pacientes (PRO) de estudio de esclerosis múltiple (Volkman, 2020. *Treatment With Mycophenolate and Cyclophosphamide Leads to Clinically Meaningful Improvements in Patient-Reported Outcomes in Scleroderma Lung Disease: Results of Scleroderma Lung Study II*) que incluyó 142 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica, en la que se encontró que a los dos años el tratamiento con ciclofosfamida y MMF mejoró la calidad de vida general relacionada con la salud, sin mayor diferencia entre ellos y que la relación entre las medidas de PRO y la CVF fue relativamente débil.
- 14) Reportes en el congreso del Colegio Americano de Reumatología (2015) en el que se presentaron varios estudios que destacaron el uso de micofenolato mofetilo y otros tratamientos en la esclerosis sistémica, mostrando resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad.
- 15) Revisión narrativa de mecanismos de acción de tres inmunosupresores (Broen, 2020. *Mycophenolate Mofetil, Azathioprine and Tacrolimus: Mechanisms in Rheumatology*)
- 16) Serie de 20 casos de pacientes con esclerosis sistémica (Graña, 2021. *Inmunosupresores en la Esclerosis Sistémica. Uso y respuesta terapéutica*). Se informa que el mayor uso de terapia inmunosupresora fue en casos de compromiso pulmonar, que el medicamento más usado fue el MMF y que hubo mejora de la función pulmonar en quienes recibieron terapia inmunosupresora.
- 17) Análisis de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica que recibieron MMF (59) en un estudio comparados con los recibieron placebo (69) en otro estudio (Volkman, 2017. *Mycophenolate versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II*), informa que a los 2 años MMF parece superior a placebo en CVF, DLCO y mRSS y disnea.
- 18) Revisión narrativa (Bukiri, 2022. *Current Advances in the Treatment of Systemic Sclerosis*) que señala el fallo de ensayos clínicos recientes para demostrar eficacia de tratamientos en esclerosis sistémica cutánea difusa y la aprobación de nintedanib y tocilizumab en enfermedad pulmonar intersticial asociada con la esclerosis sistémica.

La Sala considera que la evidencia presentada es de moderada certeza (series de casos, cohortes, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y narrativas, con resultados heterogéneos), pero promisorio y dado que la indicación puede ser considerada como parte de un grupo de condiciones, algunas de las cuales han sido incluidas en el listado de enfermedades huérfanas, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS al ácido

micofenólico en la indicación “Esclerosis sistémica con compromiso pulmonar en pacientes adultos de 18 años o más” para administrar 360 a 3000 mg cada 24 horas vía oral.

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento de esclerosis sistémica con compromiso pulmonar en pacientes adultos.

Dosificación y grupo etario:

360 mg cada 24 horas a 2160 mg cada 24 horas de Micofenolato de sodio (ácido micofenólico)

500 mg cada 24 horas a 3000 mg cada 24 horas de Micofenolato mofetilo

Adultos de 18 años o más.

Contraindicaciones:

Contraindicado en:

- **Pacientes con hipersensibilidad al micofenolato mofetilo (MMF) o al ácido micofenólico (MPA) o a cualquiera de los componentes del medicamento.**
- **Durante el embarazo debido a su capacidad mutagénica y teratogénica y mayor riesgo de aborto en los primeros 3 meses.**
- **En mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no usen métodos anticonceptivos sumamente eficaces.**
- **En mujeres que estén amamantando a sus hijos (lactancia).**

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

- **Antes de administrar micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico a mujeres con capacidad de gestación, se deberá descartar la existencia de un embarazo y constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces.**
- **Solicitar a las pacientes que usan micofenolato mofetilo o ácido micofenólico, informen si están considerando quedar embarazadas. En el caso de una paciente esté considerando quedar embarazada, determinar si existen opciones de tratamiento adecuadas con menor potencial de toxicidad embriofetal.**
- **A pacientes hombres se les explicará, que durante el tratamiento con micofenolato mofetilo o ácido micofenólico y hasta 90 días después de que este haya finalizado, no deben donar esperma y deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.**
- **Como ocurre con todos los tratamientos inmunodepresores poli terapéuticos, los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico como parte de un régimen inmunosupresor, corren mayor riesgo de padecer linfomas y otras**

337

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neoplasias malignas, en especial cutáneas. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de un fármaco determinado.

- Se han reportado casos de hipogammaglobulinemia asociada con infecciones recurrentes en pacientes que reciben micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en combinación con otros inmunosupresores. Se recomienda realizar la determinación de inmunoglobulinas séricas a aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato mofetilo que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada.
- Se ha reportado casos de bronquiectasias en adultos y niños que recibieron micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en combinación con otros inmunosupresores; el riesgo de las bronquiectasias puede estar vinculado hipogammaglobulinemia o a un efecto directo sobre el pulmón. También se han aislado informes de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los casos fueron mortales. Se recomienda realizar controles periódicos en pacientes que presenten síntomas respiratorios persistentes como tos y disnea.
- Una inmunosupresión excesiva puede elevar también la vulnerabilidad a las infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, las infecciones mortales y la septicemia. También es posible la reactivación de una virosis latente, por ejemplo una reactivación de la hepatitis B o la hepatitis C, o de infecciones causadas por polyomavirus.
- Se han referido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) asociada al virus JC (VJC), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo. Los casos notificados presentaban generalmente factores de riesgo de LEMP, incluidos los tratamientos inmunosupresores y la afectación de la función inmunitaria. Los médicos que traten a pacientes inmunodeprimidos han de considerar la posibilidad de una LEMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; se debe considerar que está clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.
- Durante la administración de micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico tras un trasplante renal se ha observado nefropatía asociada al virus BK. Esta infección puede tener consecuencias graves, a veces incluso la pérdida del injerto renal. La vigilancia de los pacientes puede ayudar a detectar a aquellos con riesgo de sufrir una nefropatía asociada al virus BK. Se considerará la posibilidad de reducir la inmunosupresión en los pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK.
- Puede aumentar la gravedad de la covid-19. se considerará la posibilidad de reducir la dosis o retirar definitivamente micofenolato mofetilo o ácido micofenólico en los

338

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con indicios de nefropatía asociada al virus BK o en casos de covid-19 de trascendencia clínica.

- **Al igual que en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar un cáncer cutáneo, se limitará la exposición a la luz solar y a los rayos UV utilizando prendas de vestir protectoras y un filtro solar con un factor de protección elevado.**
- **Se han descrito casos de aplasia pura de la serie roja en pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico en asociación con otros inmunodepresores. No se conoce el mecanismo por el que el micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico induce una aplasia pura de la serie roja; tampoco se conoce la contribución relativa de otros inmunodepresores y sus combinaciones en regímenes inmunodepresores. En algunos casos, la aplasia pura de la serie roja fue reversible después de reducir la dosis de micofenolato de mofetilo o de interrumpir su administración.**
- **En particular se debe controlar la neutropenia en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico. La aparición de neutropenia puede relacionarse con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico, con medicamentos administrados concomitantemente, con infecciones víricas o con diversas combinaciones de estas causas. Si aparece neutropenia (CAN $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), se interrumpirá la administración de micofenolato de mofetilo o se reducirá la dosis y se observará estrechamente al paciente.**
- **Se debe indicar a los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico que comuniquen inmediatamente cualquier indicio de infección, la aparición imprevista de hematomas, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la medula ósea. En los pacientes que reciben micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico se realizará un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes en el segundo mes y el tercero, y posteriormente todos los meses durante el primer año.**
- **Se ha asociado a un aumento de la incidencia de efectos secundarios de tipo digestivo, incluidos casos poco frecuentes de úlcera, hemorragia o perforación gastrointestinal con micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico. Se recomienda administrar con precaución a los pacientes con enfermedades activas del aparato digestivo.**
- **Micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico es un inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), por lo que se evitará su administración a pacientes con una deficiencia hereditaria rara de hipoxantina- guanina-fosforribosil-transferasa (HGPRT), como el Síndrome de Lesch-Nyhan y el Síndrome de Kelley-Seegmiller.**

- Se debe informar a los pacientes que durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo puede disminuir la eficacia de las vacunas, y se debe evitar el uso de vacunas de microorganismos atenuados. La vacunación antigripal puede ser útil.
- Los pacientes no deben donar sangre durante el tratamiento o al menos durante las 6 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con micofenolato de mofetilo.
- Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de acontecimientos adversos como ciertas infecciones (incluyendo la enfermedad tisular invasiva por citomegalovirus) y posibles hemorragias gastrointestinales y edema pulmonar, en comparación con individuos más jóvenes.
- Los pacientes con insuficiencia renal crónica grave sometidos a trasplante renal no deben recibir dosis superiores a 1 gramo dos veces al día.
- Se debe advertir a los pacientes que sean prudentes cuando conduzcan o utilicen máquinas si presentan reacciones adversas como somnolencia, confusión, mareo, temblor o hipotensión durante tratamiento con micofenolato mofetilo o ácido micofenólico.
- La suspensión oral puede contener entre sus excipientes aspartamo (revisar ficha técnica específica) y, por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con fenilcetonuria.
- La suspensión oral contiene sorbitol, por lo tanto, pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.
- Las formulaciones de ácido micofenólico (como micofenolato sódico) contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

A continuación, se describen solo las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y las reacciones adversas descritas en la fase de post comercialización*, la mayoría de estos con frecuencia desconocida:

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster.
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis
	Frecuencia no conocida	*meningitis, endocarditis, tuberculosis e infección micobacteriana atípica.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
	Frecuencia no conocida	*Neutropenia, anemia aplásica y depresión de médula ósea, aplasia eritrocitaria pura, morfología anormal de los neutrófilos, incluida la anomalía adquirida de Pelger-Huet, hipogammaglobulinemia (en combinación con otros inmunosupresores)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia

Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonía, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
	Frecuencia no conocida	*leucoencefalopatía multiforme progresiva (LMP) asociada al virus JC (en pacientes tratados con inmunosupresores)
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos. *Hiperplasia gingival, colitis (incluida la colitis por citomegalovirus), pancreatitis.

	Frecuencia no conocida:	*Atrofia de las vellosidades intestinales.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia cutánea, rash, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
	Frecuencia no conocida	*nefropatía asociados al virus BK.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia,
	Frecuencia no conocida	*edema angioneurótico y reacción anafiláctica
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso

Interacciones:

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del ácido micofenólico) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con ácido micofenólico. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con ácido micofenólico que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento

con ácido micofenólico que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando ácido micofenólico se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando ácido micofenólico se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Interacciones:

Aciclovir: Se observaron concentraciones plasmáticas de aciclovir más altas cuando se administra con micofenolato mofetilo que cuando se administra aciclovir sólo. Los cambios en la farmacocinética del MPAG (el glucurónido fenólico del ácido micofenólico) fueron mínimos (aumentos del MPAG entorno al 8 %) y no se consideran clínicamente significativos. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que micofenolato mofetilo y aciclovir, o sus profármacos, ej. valaciclovir compitan en la secreción tubular y se eleve aún más la concentración de ambas sustancias.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones (IBPs): Se observó un descenso en la exposición del MPA cuando antiácidos, como hidróxidos de magnesio y aluminio, e inhibidores de la bomba de protones, incluyendo lansoprazol y pantoprazol, fueron administrados con ácido micofenólico. Cuando se compara la tasa de rechazo de trasplante o la tasa de pérdida de injerto entre pacientes en tratamiento con ácido micofenólico que toman inhibidores de la bomba de protones y pacientes en tratamiento con ácido micofenólico que no toman inhibidores de la bomba de protones, no se encuentran diferencias significativas. Estos datos pueden extrapolarse a todos los antiácidos porque la disminución en la exposición cuando ácido micofenólico se administra con hidróxidos de magnesio y aluminio es considerablemente menor que cuando ácido micofenólico se administra con inhibidores de la bomba de protones.

Medicamentos que interfieren con la recirculación enterohepática (por ejemplo, colestiramina, ciclosporina A, antibióticos): Se debe tener precaución cuando se empleen medicamentos que interfieran con la recirculación enterohepática, debido a su potencial para reducir la eficacia de ácido micofenólico.

Colestiramina: Tras la administración de una dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina tres veces al día, durante 4 días, se observó la disminución del AUC del ácido micofenólico en un 40 %. Se deberá tener precaución cuando se administren conjuntamente debido a su potencial para reducir la eficacia de ácido micofenólico.

Ciclosporina A: La farmacocinética de la ciclosporina A (CsA) no experimenta variaciones debidas al micofenolato mofetilo. Sin embargo, si se cesa la administración concomitante de CsA, es previsible un aumento del AUC del MPA entorno al 30%. La CsA interfiere con la recirculación enterohepática del MPA, dando lugar a una disminución en la exposición del MPA del 30-50% en pacientes con trasplante renal tratados con ácido micofenólico y CsA, comparado con los pacientes que reciben sirolimus o belatacept y dosis parecidas de ácido micofenólico. Por el contrario, se deben esperar cambios en la exposición del ácido micofenólico cuando los pacientes cambian la CsA por uno de los inmunosupresores que no interfieren con el ciclo enterohepático del ácido micofenólico.

Los antibióticos que eliminan en el intestino bacterias productoras de β -glucuronidasa (por ejemplo, aminoglucósidos, cefalosporinas, fluoroquinolonas y penicilina) pueden interferir con la recirculación enterohepática de MPAG / ácido micofenólico, lo que conduce a una exposición sistémica de MPA reducida. La información sobre los siguientes antibióticos está disponible:

Ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico: En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se han notificado casos en los que la dosis inicial de ácido micofenólico se reduce en torno a un 50% en los días inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento oral con ciprofloxacino o amoxicilina más ácido clavulánico. Este efecto tiende a disminuir con el uso continuado de estos antibióticos y suele remitir a los pocos días de la suspensión del antibiótico. Un cambio en la dosis inicial puede no modificar la exposición global a ácido micofenólico. Por lo tanto, si no existe una evidencia clínica de pérdida de efecto terapéutico, de forma general no será necesario realizar un cambio en la dosis de ácido micofenólico. No obstante, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico durante todo el tiempo en que se administre la combinación y durante un corto periodo tras la suspensión del tratamiento antibiótico.

Norfloxacino y metronidazol: No se ha observado interacción significativa en la administración concomitante de ácido micofenólico con norfloxacino o con metronidazol en voluntarios sanos. Sin embargo, norfloxacino y metronidazol combinados redujeron la exposición al MPA en aproximadamente un 30% tras una dosis única de ácido micofenólico.

Medicamentos que afectan a la glucuronidación (por ejemplo, isavuconazol, telmisartán) La administración concomitante de medicamentos que afectan la glucuronidación del MPA puede modificar la exposición al MPA. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administren estos medicamentos de forma concomitante con ácido micofenólico.

Isavuconazol: Se observó un aumento de la exposición al ácido micofenólico ($AUC_{0-\infty}$) en un 35% con la administración concomitante de isavuconazol.

Telmisartán: La administración concomitante de telmisartán y ácido micofenólico dio lugar a una reducción aproximadamente del 30% de las concentraciones del ácido micofenólico. Telmisartán cambia la eliminación del ácido micofenólico potenciando la expresión de PPAR gamma (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), que a su vez da lugar a un aumento en la expresión y actividad de la isoforma 1A9 de la glucuroniltransferasa uridina difosfato (UGT1A9). No se observaron consecuencias clínicas en la farmacocinética de la interacción fármaco-fármaco, cuando se comparan las tasas de rechazo de trasplante, las tasas de pérdida del injerto o los perfiles de acontecimientos adversos entre los pacientes que toman ácido micofenólico con o sin telmisartán como medicación concomitante.

Ganciclovir: Teniendo en cuenta los resultados de un estudio de administración de dosis única a las dosis recomendadas de micofenolato oral y ganciclovir intravenoso, así como los conocidos efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética del ácido micofenólico y del ganciclovir, se prevé que la administración conjunta de estos fármacos (que compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal) de lugar a un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del ácido micofenólico no es

necesario ajustar la dosis de ácido micofenólico. Se debería considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia, en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con ácido micofenólico y ganciclovir simultáneamente o sus profármacos, ej. valganciclovir.

Rifampicina: En pacientes no tratados con ciclosporina, la administración concomitante de ácido micofenólico y rifampicina dio lugar a una disminución en la exposición al ácido micofenólico del 18% al 70% (AUC_{0-12h}). Por lo tanto, se recomienda vigilar los niveles de exposición al ácido micofenólico y ajustar las dosis de ácido micofenólico en consecuencia para mantener la eficacia clínica cuando se administra rifampicina de forma concomitante.

Sevelamer: La administración concomitante de ácido micofenólico con sevelamer disminuyó la C_{max} del ácido micofenólico y el AUC 0-12h en un 30% y 25%, respectivamente, sin consecuencias clínicas (ej: rechazo del injerto). Sin embargo, se recomendó administrar ácido micofenólico al menos una hora antes o tres horas después del uso de sevelamer para minimizar el impacto sobre la absorción del ácido micofenólico. Con respecto a los ligantes de fosfato solo existen datos de ácido micofenólico con sevelamer.

Tacrolimus: En los pacientes sometidos a trasplante hepático que comenzaron con ácido micofenólico y tacrolimus, el AUC y la C_{máx} del ácido micofenólico no se vieron afectados de forma significativa por la administración conjunta con tacrolimus. Por el contrario, hubo un aumento de aproximadamente un 20% en el AUC de tacrolimus cuando se administraron dosis múltiples de ácido micofenólico (1,5 g dos veces al día) a pacientes con trasplante hepático tratados con tacrolimus. Sin embargo, en pacientes con trasplante renal, la concentración de tacrolimus no pareció verse alterada por ácido micofenólico.

Vacunas de organismos vivos: Las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

3.9.12. AMIKACINA

Radicado : 20241254898

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la amikacina

Solicitud: Mediante radicado No. 202442401332492 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Amikacina, forma farmacéutica: Solución inyectable, 100 mg/2mL, 500 mg/2 mL.

Indicaciones: Tratamiento de infecciones oculares y úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la amikacina (Gram negativos), vía de administración: oftálmica, intravítrea

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20241254898 referente al producto Amikacina forma farmacéutica solución inyectable, 100 mg/2 mL, 500 mg/2 mL, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia solicita la evaluación de la indicación “Administración oftálmica en pacientes adultos con infecciones oculares y úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la amikacina” para ser incluida en el listado de medicamentos de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS).

Como soporte, allega la solicitud de la Sociedad Colombiana de Oftalmología, una ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos de la solución de amikacina para uso intravenoso. Asimismo, allega el estudio de Ming y col (2005) el cual comparó in vitro la potencia y estabilidad de una combinación fija de vancomicina y amikacina (Solución VA) versus solución independiente de amikacina o vancomicina. Se prepararon soluciones de amikacina al 2% (20 mg/mL), vancomicina al 5% (50 mg/mL) y la solución combinada VA (cada 1 mL contenía 20 mg de amikacina y 50 mg de vancomicina) a partir de antibióticos parenterales, reconstituyéndolos con agua estéril para inyección. Posteriormente, se almacenaron refrigeradas (4°C) en la oscuridad. Se tomaron porciones de 5 mL de cada solución en triplicado y se evaluaron antes del almacenamiento, así como a los 7 y 14 días después de su preparación, para determinar la potencia de la actividad antimicrobiana mediante el método de difusión en disco y evaluar su estabilidad. El análisis de los resultados no encontró diferencias en la potencia y estabilidad física en la asociación ni en los medicamentos por separado.

Adicionalmente, adjunta el estudio retrospectivo de Chiang y col (2009), en la que se utilizó preparaciones de soluciones inyectables separadas de vancomicina y amikacina y la asociación fortificada vancomicina + amikacina (VA). Fueron revisadas las historias clínicas de 223 pacientes con diagnóstico de úlcera corneal bacteriana entre enero de 2002 a diciembre de 2005. Los pacientes habían recibido la solución fortificada tópica previo a 2004 y posteriormente cambiadas a la solución tópica de amikacina sola. En total 122 pacientes recibieron la solución VA y 101 la solución amikacina separada. Los extendidos de secreciones evidenciaron variabilidad en cocos gram positivos y gram negativos, con cultivos positivos para pseudomonas aeruginosa, propionibacterium acnés, serratia marcescens, S. Aereus, klebsiella pneumoniae. Los resultados de eficacia en el grupo VA vs amikacina separada, no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de estudio, tales como tamaño, profundidad y adelgazamiento estromal de la úlcera ($p=0,46$), tampoco hubo diferencias significativas en duración media de tratamiento fue de 15.4 días vs 16.1 días ($p=0,62$), duración de hospitalización de 5,4 días vs 7,2 días ($p=0,24$).

Allega información clínica relacionada con la evaluación del protocolo de tratamiento estándar en la recuperación visual tras endoftalmitis presuntamente bacteriana (Okhravi,

347

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1997). El protocolo se aplicó a 32 pacientes, que recibieron amikacina y vancomicina intraocular inmediatamente después de la toma de muestras para cultivo, seguido de terapia sistémica con ciprofloxacina en el 97% de los pacientes. El desenlace final evaluado a los 6 meses encontró que el 69% de los pacientes tuvo una respuesta favorable en la visión.

Allega otros datos clínicos sobre eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de amikacina en endoftalmitis. Por último, presenta las Guías de Práctica Clínica de Endoftalmitis Infecciosa, 2da edición, de la Sociedad Española de Retina y Vítreo y la Guía Mexicana de Endoftalmitis postquirúrgicas, las cuales contemplan el uso asociado de vancomicina y amikacina intravítrea.

Por lo anterior, y conforme a los criterios establecidos en la normatividad UNIRS, la Sala recomienda incluir amikacina en el listado de medicamentos de Uso no Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) en la indicación: Administración oftálmica en pacientes adultos con infecciones oculares y úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la amikacina.

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes adultos con endoftalmitis y/o úlceras corneales causadas por gérmenes sensibles a la amikacina (Gram negativos), vía de administración oftálmica o intravítrea.

Dado que se trata de preparaciones magistrales para uso oftálmico, estas deben ser preparadas en centrales de mezclas que cuenten con la Certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima.

Dosificación y grupo etario

Dosificación para población adulta es:

- Solución oftálmica de 2%; 3%; 4%; 5% 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.
- La dosis recomendada para administración intravítrea es de 0.4 mg / 0.1 mL.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad y reacciones graves a la amikacina o a otros aminoglucósidos. No debe administrarse simultáneamente con productos neuro o nefrotóxicos ni con potentes diuréticos.

Precauciones y advertencias:

Amikacina se administrará únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización en pacientes con alteración de la función renal, en

tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del octavo par craneal y de la función renal.

Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de amikacina. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos. La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. En primer lugar, suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. La nefrotoxicidad producida por los aminoglucósidos se caracteriza por la existencia de numerosos trastornos renales, afectando principalmente a las células del túbulo proximal, ya que en el córtex se produce acumulación del fármaco. Se produce reabsorción del aminoglucósido a nivel del túbulo renal, con el subsiguiente almacenamiento en las células tubulares. Se manifiesta como una disminución del aclaramiento de creatinina y suele ser reversible al finalizar el tratamiento. Puede aparecer hematuria, aumento o disminución de la frecuencia de la micción o del volumen de orina, la alteración del sedimento con cilindruria y enzimuria. Debe monitorizarse cuidadosamente la función del VIII par craneal, así como la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal conocida o sospechada, así como en aquellos pacientes con función renal inicialmente normal pero que desarrollen signos de insuficiencia renal durante el tratamiento. Las concentraciones séricas deben controlarse siempre que sea posible para asegurar niveles adecuados y evitar los niveles potencialmente tóxicos. Deben realizarse análisis de orina para detectar incrementos en la excreción de proteínas, la presencia de células o cilindros y la disminución de su densidad. Periódicamente deben determinarse el nitrógeno ureico (BUN) y la creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina. Siempre que sea posible, deben obtenerse audiometrías en serie, en pacientes con edad suficiente para poder colaborar en las pruebas, particularmente en los de alto riesgo. La aparición de evidencias de ototoxicidad (mareo, vértigo, tinnitus, zumbidos en los oídos y pérdida de audición) o de nefrotoxicidad requiere un ajuste de la dosis o la suspensión del tratamiento, según los casos.

El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por amikacina es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada y la deshidratación. Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución de A por G en el nucleótido 1555 en el gen del ARNr 12S), incluso si los niveles séricos de aminoglucósidos están dentro del intervalo recomendado durante el tratamiento. En estos pacientes se

deben considerar opciones de tratamiento alternativas. En pacientes con antecedentes familiares de mutaciones relevantes o sordera inducida por aminoglucósidos, deben considerarse tratamientos alternativos o pruebas genéticas antes de la administración. Debido a las elevadas concentraciones de amikacina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales. Se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones musculares graves tales como miastenia gravis o Parkinson ya que puede agravarse la debilidad muscular y por su efecto curarizante,

Se aconseja no emplear la dosis única diaria en pacientes inmunocomprometidos, insuficiencia renal y embarazo. La duración no debe exceder de un período de 10 días. Únicamente en casos especiales, el tratamiento puede prolongarse. Este medicamento contiene sodio, por ello, debe tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco congestivo u otras patologías que produzcan retención de fluido. En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesista de la administración de este medicamento. No se ha establecido la seguridad en tratamientos prolongados más allá de 14 días.

Los aminoglucósidos no están indicados en episodios iniciales no complicados de infecciones del tracto urinario, a menos que los microorganismos causantes no sean sensibles a antibióticos de menor toxicidad potencial.

Se recomienda la prescripción de una dosis reducida de amikacina cuando esté indicada para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas

Deben realizarse estudios bacteriológicos para identificar los microorganismos causantes y su sensibilidad a amikacina. Amikacina puede considerarse como terapia inicial en caso de sospecha de infecciones por gram negativos pudiendo iniciarse el tratamiento antes de obtener los resultados de las pruebas de sensibilidad. Amikacina es eficaz en infecciones producidas por cepas de microorganismos Gram-negativos resistentes a gentamicina y/o tobramicina, en particular *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*. La decisión de continuar el tratamiento debe establecerse según los resultados de las pruebas de sensibilidad, la gravedad de la infección y la respuesta del paciente. Amikacina también es eficaz en infecciones estafilocócicas y puede considerarse, en ciertas condiciones, como tratamiento inicial en infecciones estafilocócicas conocidas o sospechadas como es el caso de infecciones graves que pueden ser causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos, infecciones debidas a cepas sensibles de estafilococos en pacientes alérgicos a otros antibióticos y en infecciones mixtas estafilocócicas/ Gram-negativos. En determinadas infecciones graves como sepsis neonatal, puede estar indicado el tratamiento concomitante con un antibiótico del tipo penicilina debido a la posibilidad de infecciones debidas a microorganismos Gram-positivos, como estreptococos.

Advertencia sobre excipientes Este medicamento contiene 354 mg de sodio por botella de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (poco frecuentes): Erupción en la piel, enrojecimiento y elevación de la temperatura en el lugar de inyección

Trastornos gastrointestinales (poco frecuentes): Náuseas y vómitos

Trastornos renales y urinarios (frecuentes) Nefrotoxicidad: elevaciones de la creatinina sérica, albuminuria, presencia en la orina de cilindros, leucocitos o eritrocitos, azotemia y oliguria

Trastornos del oído y del laberinto: Neurotoxicidad-ototoxicidad: toxicidad del VIII par craneal: pérdida de la audición, vértigo, daño coclear incluyendo pérdida de la audición en frecuencias altas. Pueden producirse mareos, ataxia, vértigo, tinnitus, zumbido de oídos y pérdida de audición.

Interacciones:

Son posibles las siguientes interacciones medicamentosas:

- Con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular.
- Con amfotericina, vancomicina, agentes inmunosupresores, agentes citotóxicos (ciclosporina o cisplatino), cefalosporinas (cefalotina) o diuréticos potentes (ácido etacrínico y furosemida) se incrementa la ototoxicidad y/o nefrotoxicidad.
- Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citratada y bloqueantes neuromusculares (pancuronio y tubocurarina), pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.
- Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos.
- Los fármacos antimiastrénicos pierden eficacia con medicamentos con acción bloqueante muscular.
- Con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad (por una posible reducción de su aclaramiento renal).
- Si hay absorción sistémica de malation, pueden interaccionar dando lugar a depresión respiratoria.
- Con antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea).
- Los analgésicos opiáceos pueden aumentar los efectos depresores respiratorios a nivel central.
- Con antibióticos b-lactámicos (penicilina) se puede originar una inactivación mutua significativa.
- Con sales de magnesio se puede incrementar el efecto bloqueante neuromuscular.

3.9.13. TACROLIMUS

Radicado : 20241254928

Fecha : 01/10/2024

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Indicaciones: Indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón o hígado. Se recomienda que el producto sea usado concomitantemente con corticosteroides. Debido al riesgo de anafilaxis la solución inyectable debe usarse solo en pacientes que no puedan ingerir cápsulas. Trasplante cardíaco.

Solicitud: Mediante radicado No. 202442401332532 el Ministerio de Salud y Protección Social, 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 Tacrolimus, forma farmacéutica: Solución inyectable, 5mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Tacrolimus solución inyectable 5 mg/mL en *“Tratamiento de conjuntivitis alérgica severa, neovascularización corneal, blefaroconjuntivitis atópica refractaria, Síndrome de Sjögren, ojo seco vía de administración oftálmica”* y en *“Tratamiento de rechazo de queratoplastias, vía de administración oftálmica”*.

Para la indicación *“Conjuntivitis alérgica severa, neovascularización corneal, blefaroconjuntivitis atópica refractaria, Síndrome de Sjögren y/u ojo seco”*, el interesado allegó 5 estudios: 1. Estudio NCT01850979: Estudio prospectivo aleatorizado doble ciego donde 14 pacientes recibieron tacrolimus al 0.03% en aceite de almendras como vehículo y 10 pacientes recibieron aceite de almendras para tratamiento de ojo seco relacionado con el síndrome de Sjögren; con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las puntuaciones medias de fluoresceína y rosa de Bengala después de 7 días de tratamiento, los valores promedio de Schirmer I y BUT mostraron diferencia a favor del grupo que recibió tacrolimus después de 28 días de tratamiento. 2. Estudio prospectivo incluyó 20 ojos de 10 pacientes con queratoconjuntivitis vernal refractaria (VKC), que tenían enfermedad sintomática activa a pesar de los medicamentos convencionales, incluidos los esteroides tópicos; y que fueron tratados con gotas oftálmicas tópicas de tacrolimus al 0.005% cuatro veces al día. Hubo mejoría en los signos objetivos, incluyendo hiperemia conjuntival, hipertrofia papilar conjuntival, papilas gigantes, hipertrofia limbal, erosiones epiteliales punteadas corneales y pannus corneal. Ningún paciente requirió la adición de otros medicamentos, incluidos los esteroides, para un mayor alivio. 3. Estudio observacional prospectivo que incluyó a 1.436 pacientes con conjuntivitis alérgica refractaria cuya condición había respondido mal a los fármacos antialérgicos convencionales y/o a los esteroides tópicos y/o a la ciclosporina tópica. Todos los pacientes recibieron gotas oftálmicas de tacrolimus 0.1% dos veces al día durante el período del estudio. La puntuación total de signos y síntomas disminuyó

352

Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

significativamente después de 1 mes de tratamiento ($p < 0.001$). Las papilas gigantes y las lesiones corneales también se redujeron con el uso de colirio de tacrolimus ($p < 0.001$). 4. Estudio observacional de cohorte prospectiva en 26 pacientes con queratoconjuntivitis vernal refractaria a otros tratamientos, quienes recibieron manejo con ungüento de tacrolimus tópico al 0.03% aplicado cada 24 horas en el borde palpebral inferior. El 50% de los pacientes manifestó mejoría en el primer mes de tratamiento y 100% al final del tiempo de seguimiento, permaneciendo libres de síntomas por 5.8 meses. Durante el tratamiento se presentaron pocos efectos adversos como sensación de quemadura en el momento de la aplicación y dos episodios de conjuntivitis bacteriana aguda. 5. Estudio de serie de casos prospectivo donde 8 pacientes con síndrome de Sjögren recibieron colirio de tacrolimus al 0.03% en aceite de oliva. Las puntuaciones medias de tinción con fluoresceína y de rosa de bengala presentaron mejoras estadísticamente significativas después de 14 días de tratamiento, la media de la prueba de Schirmer I y el tiempo medio de ruptura mejoraron de manera significativa hasta después de 90 días de tratamiento.

Para la indicación *“Tratamiento de rechazo de queratoplastias, vía de administración oftálmica”*, el interesado allegó 3 estudios: 1. Ensayo clínico aleatorizado realizado en 49 pacientes con queratoplastia penetrante de alto riesgo, 25 fueron tratados con tacrolimus tópico al 0.1% y 24 con ciclosporina tópica al 1%. Después de 6-54 meses de seguimiento, con un promedio de 24 meses, en el grupo de tacrolimus el rechazo ocurrió en 4 pacientes (4 ojos) con una tasa de rechazo del 16%, no se observó rechazo irreversible y los episodios de rechazo del injerto se documentaron entre 23 días y 24 meses después de la queratoplastia. En el grupo de ciclosporina 11 de 24 pacientes de alto riesgo (11 ojos) presentaron rechazo del injerto y la tasa de rechazo fue del 45,8%, los rechazos ocurrieron entre 35 días y 20 meses después de la queratoplastia. 2. Estudio de cohorte retrospectivo con 72 pacientes (72 ojos) a los que se les realizó más de una queratoplastia penetrante (PK) en el mismo ojo o que presentaron quemaduras químicas graves entre 2004 y 2011 en el servicio de córnea y enfermedades externas del Hospital Clínico de Porto Alegre, Brasil; 36 pacientes que recibieron gotas oftálmicas de tacrolimus al 0.03% además de prednisolona al 1% entre agosto de 2008 y agosto de 2011 y 36 pacientes recibieron solo gotas oftálmicas de prednisolona al 1% entre mayo de 2004 y julio de 2008. El seguimiento medio del grupo expuesto a tacrolimus fue de 23.1 meses y de 24,0 en el grupo de prednisolona sola. La presión intraocular (PIO) no fue estadísticamente diferente entre los grupos. En cuanto a los rechazos irreversibles, en el tacrolimus tópico 7 injertos (19.4%) perdieron transparencia frente a 16 (44.4%) en el grupo de prednisolona ($p < 0.05$). 3. Estudio observacional retrospectivo con datos clínicos de pacientes de alto riesgo sometidos a queratoplastia penetrante, donde 53 pacientes fueron tratados con ungüento tópico de tacrolimus 0.2 mg/g dos veces al día más dexametasona tópica 0.1 mg/ml 6/día y 53 pacientes fueron tratados con dexametasona tópica 0.1 mg/ml 6/día. Con una mediana de seguimiento de 30 y 24 meses, respectivamente, el análisis de supervivencia mostró una mayor tasa de supervivencia del injerto en todos los períodos de seguimiento para los pacientes tratados con tacrolimus tópico ($p < 0.01$).

El interesado informa que las indicaciones solicitadas no han sido aprobadas en agencias de referencias ni se encuentran incluidas en guías de práctica clínica.

Por lo anterior, y conforme a los criterios establecidos en la normatividad UNIRS, la Sala recomienda incluir Tacrolimus en el listado de medicamentos de Uso no Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) en la indicación Tratamiento de pacientes adultos con conjuntivitis alérgica severa refractaria, blefaroconjuntivitis atópica refractaria, queratoconjuntivitis atópica severa refractaria, ojo seco asociado a síndrome de Sjögren, vía de administración oftálmica y Tratamiento de rechazo de queratoplastias en pacientes adultos, vía de administración oftálmica.

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con conjuntivitis alérgica severa refractaria, blefaroconjuntivitis atópica refractaria, queratoconjuntivitis atópica severa refractaria, ojo seco asociado a síndrome de Sjögren, vía de administración oftálmica.
- Tratamiento de rechazo de queratoplastias en pacientes adultos, vía de administración oftálmica.

Dado que se trata de una preparación magistral para uso oftálmico, esta debe ser preparada en centrales de mezclas que cuenten con la Certificación vigente en Buenas Prácticas de Elaboración emitida por Invima.

Dosificación y grupo etario

Posología

Dosis: Solución oftálmica al 0.03%, 1 gota cada 8 horas o acorde a criterio médico.

Contraindicaciones (Las descritas en el registro sanitario):

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tacrolimus. Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a HCO.60 (aceite de ricino). La inmunosupresión, puede dar como resultado, una susceptibilidad aumentada a la infección y el posible desarrollo de linfoma. Solamente los médicos experimentados en la terapia inmunosupresora y el manejo de los pacientes receptores de transplantes de órganos deben prescribirlo.

Precauciones y advertencias (Las descritas en el registro sanitario):

Puede causar nefro y neurotoxicidad cuando se usa en dosis altas. La hipertensión es un efecto adverso común de la terapia con tacrolimus. Se puede requerir terapia antihipertensiva. Puede causar hiperkalemia, deberán evitarse los diuréticos ahorradores de potasio. Se deba administrar con precaución en pacientes con disfunción renal y hepática. Se han producido errores de medicación consistentes en cambios involuntarios, accidentales o no supervisados entre las formulaciones de tacrolimus de liberación inmediata y de liberación prolongada, que han provocado eventos adversos graves (incluso el rechazo del injerto) y otras reacciones adversas posiblemente derivadas de una exposición excesiva o subóptima al tacrolimus. Los pacientes deben recibir una única formulación de tacrolimus, con el esquema posológico diario correspondiente, y los cambios de formulación o de esquema solo deben hacerse bajo la estrecha supervisión de un especialista en trasplantes.

Durante el período postrasplante inmediato, se deben vigilar en forma rutinaria los siguientes parámetros: presión arterial, ECG, estado neurológico y visual, glucemia en ayunas, electrolitos (sobre todo el potasio), pruebas de funcionamiento hepático y renal, parámetros hemáticos y de coagulación y valores de proteínas plasmáticas. Si se observan cambios de interés clínico, debe considerarse la conveniencia de ajustar el esquema inmunodepresor.

Uso con inhibidores e inductores de la CYP3A4

Cuando se coadministre tacrolimus con sustancias susceptibles de causar interacciones, en especial con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. Ej., telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromicina o claritromicina) o inductores de la CYP3A4 (p. Ej., rifampicina o rifabutina), deben vigilarse las concentraciones sanguíneas del tacrolimus para ajustar su dosis si corresponde a fin de mantener una exposición similar al tacrolimus. Es altamente recomendada la monitorización temprana y continua de los niveles sanguíneos de tacrolimus durante los primeros días de la coadministración, así como la monitorización de la función renal, la prolongación del intervalo QT con ECG y otros efectos secundarios cuando se coadministra con inhibidores del CYP3A4.

Los pacientes tratados con prograf deben abstenerse de consumir productos de fitoterapia que contengan hipérico (hierba de san juan, hypericum perforatum) u otros productos de fitoterapia, debido a la posibilidad de que se produzcan interacciones que den lugar a una disminución de las concentraciones sanguíneas del tacrolimus y de su efecto clínico, o a un aumento de dichas concentraciones y del riesgo de toxicidad por tacrolimus.

Uso en pacientes que reciben ciclosporina

Debe evitarse la coadministración de ciclosporina y tacrolimus y debe tenerse precaución cuando se administre tacrolimus a pacientes que hayan estado tomando.

Hiperpotasemia

Se han informado casos de hiperpotasemia con el uso de tacrolimus. Deben vigilarse las concentraciones séricas de potasio y debe evitarse el uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio y el consumo abundante de potasio.

Nefrotoxicidad

El tacrolimus puede ocasionar disfunción renal en pacientes que han recibido trasplante debido a su efecto vasoconstrictor en los vasos sanguíneos renales. La disfunción renal aguda, que suele ser reversible, puede causar concentraciones altas de creatinina sérica, hiperpotasemia, disminución de la secreción de urea e hiperuricemia. Los pacientes con disfunción renal deben vigilarse atentamente, ya que puede ser necesario disminuir la dosis o suspender transitoriamente la administración de tacrolimus. Cuando la disfunción renal aguda no se controla eficazmente puede volverse disfunción renal crónica, caracterizada por una disfunción renal progresiva, aumento de la urea en la sangre y proteinuria.

La coadministración del tacrolimus con ciertos fármacos de efectos nefrotóxicos o neurotóxicos conocidos puede aumentar el riesgo de aparición de tales efectos.

Vacunas

Los inmunodepresores pueden afectar la reacción a las vacunas. Durante el tratamiento con tacrolimus, la vacunación podría ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas de organismos vivos atenuados.

Trastornos gastrointestinales

Se han comunicado casos de perforación gastrointestinal en pacientes tratados con tacrolimus.

Debido a que la perforación gastrointestinal es un evento médico importante capaz de provocar una situación grave o potencialmente mortal, una vez que aparezcan síntomas o signos sospechosos debe contemplarse la instauración inmediata de los tratamientos pertinentes.

Las concentraciones sanguíneas del tacrolimus pueden cambiar significativamente durante los episodios de diarrea, por lo cual se recomienda una mayor vigilancia de las concentraciones de tacrolimus durante tales episodios.

Trastornos cardíacos

Se han observado casos poco frecuentes de hipertrofia ventricular o de hipertrofia septal (notificados como miocardiopatías). En su mayoría se trató de casos reversibles que se produjeron principalmente en niños que presentaban concentraciones sanguíneas valle de tacrolimus muy superiores a las concentraciones máximas recomendadas. Se ha observado que la preexistencia de cardiopatías, el uso de corticosteroides, la hipertensión arterial, la disfunción renal o hepática, las infecciones, la sobrecarga de líquidos y el edema son factores que aumentan el riesgo de aparición de estos trastornos clínicos. Por lo tanto, los pacientes de alto riesgo, sobre todo los niños pequeños y los pacientes sometidos a una inmunodepresión importante deben ser supervisados con técnicas como la ecocardiografía o el ECG antes y después del trasplante (por ejemplo, primero a los 3 meses y después a los 9-12 meses). En caso de observarse anomalías, debe contemplarse la conveniencia de reducir la dosis de prograf o de cambiar el tratamiento a otro inmunodepresor. El tacrolimus puede prolongar el intervalo QT y causar taquicardia ventricular helicoidal (torsades de pointes). Debe tenerse precaución en los pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, como por ejemplo aquellos con antecedentes personales o familiares de prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y desequilibrios electrolíticos. También debe tenerse precaución en los pacientes con diagnóstico o sospecha de síndrome congénito de QT prolongado o de prolongación adquirida del QT, así como en los pacientes que estén recibiendo tratamientos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT, por inducir desequilibrios electrolíticos o por aumentar la exposición al tacrolimus.

Trastornos linfoproliferativos y neoplasias malignas

En pacientes tratados con prograf se ha descrito la aparición de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (EBV). Los pacientes que hayan estado recibiendo otros esquemas y pasen a recibir prograf no deben recibir fármacos antilinfocitarios concomitantes. Se ha descrito que los niños muy pequeños (menores de 2 años) con seronegatividad al VCA del EBV corren más riesgo de presentar trastornos linfoproliferativos, por lo que en este grupo de pacientes debe determinarse la presencia

o ausencia de la VCA del EBV antes de iniciar el tratamiento con prograf. Se recomienda una vigilancia estrecha mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para el EBV durante el tratamiento. La positividad al EBV por RCP puede persistir por varios meses y no es, por sí misma, indicativa de la existencia de un linfoma o un trastorno linfoproliferativo.

Como sucede con otros inmunodepresores, debido al riesgo de aparición de cambios cutáneos malignos, debe restringirse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta mediante el uso de ropa protectora y de protectores solares con un factor de protección elevado.

Como sucede con otros inmunodepresores potentes, se desconoce cuál es el riesgo de aparición de neoplasias malignas secundarias.

Neurotoxicidad

En pacientes tratados con tacrolimus se han descrito casos de aparición del síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR). Si un paciente tratado con tacrolimus presenta síntomas indicadores de SEPR (p. Ej., dolor de cabeza, alteración del estado mental, convulsiones o alteraciones visuales), deberá hacerse un estudio radiológico (p. Ej., una resonancia magnética).

Si se diagnostica el SEPR, se aconseja instaurar medidas suficientes de control de la presión arterial y suspender de inmediato la administración sistémica de tacrolimus. La mayoría de los pacientes se recupera por completo una vez tomadas las medidas pertinentes.

Infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con inmunodepresores, entre ellos prograf, corren más riesgo de contraer infecciones oportunistas (bacterianas, fúngicas, virales y protozoarias), entre las cuales figuran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas infecciones se deben a menudo a un elevado grado total de inmunodepresión y pueden provocar problemas médicos graves o mortales que los médicos deben tener en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial en los pacientes que presenten deterioro del funcionamiento renal o síntomas neurológicos.

Eritroblastopenia

En pacientes tratados con tacrolimus se han notificado casos de eritroblastopenia. Todos los pacientes presentaban factores de riesgo para ella, como por ejemplo infección por el parvovirus B19, enfermedades subyacentes o tratamiento concomitante con medicamentos asociados a la eritroblastopenia.

Solución para infusión

Reacciones anafilactoides con la solución para infusión de tacrolimus Prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión contiene aceite de ricino polioxi-etilenado hidrogenado, con el cual se han descrito reacciones anafilactoides. Por ese motivo debe tenerse precaución en los pacientes que anteriormente hayan recibido por vía intravenosa (incluida la infusión) preparados que contuvieran derivados del aceite de ricino

polioxietilenado, así como en pacientes con predisposición alérgica. El riesgo de anafilaxia puede disminuirse mediante la infusión lenta de la solución preparada a partir de prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión o mediante la administración previa de un antihistamínico. Deberá mantenerse a los pacientes bajo estrecha observación durante los primeros 30 minutos de infusión para descartar la aparición de reacciones anafilactoides.

Debe tenerse presente el contenido de etanol (638 mg por ml) de prograf 5 mg/ml concentrado para solución para infusión.

Si la solución que se prepara a partir del concentrado para solución para infusión prograf 5 mg/ml se administra accidentalmente en una arteria o en el espacio perivascular, puede producir irritación en el lugar de la inyección.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos obtenidos en seres humanos indican que el tacrolimus es capaz de atravesar la placenta y los niños por nacer que están expuestos al tacrolimus en el útero pueden estar en riesgo de nacer prematuramente, presentar defectos congénitos, tener un bajo peso al nacer y tener sufrimiento fetal. El uso de tacrolimus durante el embarazo se ha asociado a partos prematuros, hiperpotasemia neonatal y disfunción renal. Sin embargo, se han descrito casos de aborto espontáneo.

El tacrolimus puede aumentar la hiperglicemia en las embarazadas que padecen diabetes (incluida la diabetes gestacional). Debe vigilarse con regularidad la glucemia de la madre. El tacrolimus puede empeorar la hipertensión en las embarazadas y aumentar la preeclampsia.

Debe vigilarse y regularse la presión arterial. Las mujeres y los hombres capaces de tener hijos deben pensar en la posibilidad de usar anticonceptivos adecuados antes de comenzar el tratamiento con tacrolimus.

Dada la necesidad de tratamiento, puede considerarse el uso del tacrolimus en mujeres embarazadas cuando no haya opciones más seguras y los beneficios previstos justifiquen el posible riesgo que conlleva para el feto.

En caso de exposición en el útero se recomienda vigilar al recién nacido para descartar posibles efectos adversos del tacrolimus (sobre todo los de tipo renal). Existe riesgo de parto prematuro (< 37 semanas) y de hiperpotasemia en el recién nacido, aunque los valores de potasio se normalizan por sí solos. En ratas y conejos, el tacrolimus causó toxicidad embriofetal en dosis que dieron lugar a toxicidad en las madres.

Lactancia

Según los informes, el tacrolimus se excreta en la leche materna humana. No se han evaluado los efectos del tacrolimus en los lactantes ni en la producción de leche. Como no es posible descartar efectos perjudiciales para el recién nacido, las mujeres que estén tomando prograf no deben amamantar durante el tratamiento.

Fertilidad

Se ha observado en ratas un efecto negativo del tacrolimus sobre la fertilidad de los machos en forma de reducción de las cifras y la movilidad de los espermatozoides.

Reacciones adversas:

Puede producir irritación, lagrimeo e inflamación palpebral. En algunos casos persistente.

Interacciones:

La absorción sistémica de tacrolimus administrado por vía oftálmica es muy baja por lo que es improbable la interacción con otros medicamentos.

Siendo las 16:00 del día 20 de marzo de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual