

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 09 de 2023 Primera Parte

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 28 DE JUNIO DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 4, 5, 6, 7 y 10 DE JULIO DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 31 DE JULIO y 1 DE AGOSTO DE 2023**

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

3.1.13. UNIFICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Jenny Patricia Clavijo Rojas
José Julián López Gutiérrez
Manuel Javier Torres Sánchez
Andrey Forero Espinosa
María Teresa Triana Triana
Yenny Marcela Suarez Gonzalez
William Saza Londoño
Erwin Guzmán Aurela
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Luis Guillermo Restrepo Vélez

Invitados:

José Luis Narváez Forero
Coordinador Grupo Legal DMPB

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 05 de 2023 SEMNNIMB
Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB
Acta No. 07 de 2023 SEMNNIMB
Acta No. 08 de 2023 SEMNNIMB

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. ZEPOSIA® 0.23 MG/0.46 MG

Expediente : 20229923
Radicado : 20221115025
Fecha : 13/06/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula de liberación no modificada contiene 0.50 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.46 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.

•Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

•Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.

•Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.

•Neoplasias malignas activas.

•Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

•Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica a aproximadamente el 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la CU), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo (9.9% versus 10.7% y 0.8% versus 0.4%, respectivamente). En el Estudio 2 de CU, la tasa global de infecciones en pacientes tratados con ZEPOSIA fue mayor que en pacientes tratados con placebo (23% versus 12%), y la tasa de infecciones graves fue similar (0.9% versus 1.8%). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3% en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM. La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA con recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 2% en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y del 2.3% en el Estudio 2 de CU. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA 0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, durante este período.

Infección por virus herpes

Se observaron casos de infección localizada por virus herpes (por ejemplo, herpes zoster y herpes simplex) en los ensayos clínicos de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se reportó herpes zoster en el 0.4% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU, se reportó herpes zoster en el 2.2% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave ni diseminado.

Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple y colitis ulcerativa, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento Previo y Concomitante con Terapias Antineoplásicas, Inmunosupresoras o Inmunomoduladoras

En los estudios clínicos de colitis ulcerativa, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la colitis ulcerativa (CU). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. En los estudios de CU, se permitió el uso concomitante de corticosteroides, que no pareció tener influencia en la seguridad o la eficacia de ZEPOSIA. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico

durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración

de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado LMP en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P, incluido ZEPOSIA, y otras terapias para la esclerosis múltiple (EM) y la colitis ulcerativa (CU), y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o a hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir LMP. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de LMP, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la LMP mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA

- Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;
- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca se produjo en la Hora 5 del Día 1, (una disminución de 0.7 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU) volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los

ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca [véase Posología y Administración (2)].

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió placebo. Después del Día 1, se reportó bradicardia en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA. En el Estudio 2 de CU, no se reportó bradicardia.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 3 de CU con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares Mobitz tipo 2 de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;
- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

Se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con múltiple que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de alanino aminotransferasa AAT hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 0.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 0.9% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de AAT hasta 3 veces el LSN o más en el 2.6% de los pacientes con CU tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo, y en el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 2.3% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios de CU controlados y no controlados, la mayoría (96%) de los pacientes con AAT mayor a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ZEPOSIA, y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. En general, la tasa de

discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0.4% en los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg, y del 0% en los pacientes que recibieron placebo en los estudios controlados de CU.

Las personas con valores de aspartato transaminasa (AT) AST o AAT superiores a 1.5 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 2 de EM, y aquellas con valores superiores a 2 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 3 de CU. No hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática al recibir ZEPOSIA. No se recomienda el uso de ZEPOSIA en pacientes con insuficiencia hepática.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal. Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

El aumento medio de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con CU tratados con ZEPOSIA es similar al de los pacientes con EM. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 3.7 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 2.3 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de

5.1 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 1.5 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. No hubo ningún efecto sobre la PAD.

Se reportó hipertensión como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en ninguno en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y en el 2.2% y 2.2% de los pacientes del Estudio 2 de CU, respectivamente. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ZEPOSIA y en un paciente que recibió placebo.

Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

En el Estudio 1 de CU, la diferencia media en la disminución del FEV1 absoluto desde el valor basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron placebo fue de 22 ml (IC del 95%: -84, 39) a las 10 semanas. La diferencia media en el porcentual normal previsto (PNP) de FEV1 a las 10 semanas entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los que recibieron placebo fue del 0.8% (IC del 95%: -2.6, 1.0). La diferencia en las reducciones de la CVF (valor absoluto y % previsto) observadas en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU, comparando los pacientes que fueron tratados con ZEPOSIA con los que recibieron placebo, fue de 44 ml, IC del 95% (-114, 26); 0.5%, IC del 95% (-2.3, 1.2), respectivamente. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de las disminuciones observadas en el FEV1 o la CVF después de la interrupción de ZEPOSIA, o si los cambios podrían ser progresivos con el uso continuado.

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Edema macular

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

Se reportó edema macular en un total de 1 (0.2%) paciente de los Estudios 1 y 3 de CU, y en 1 (0.4%) paciente del Estudio 2 de CU tratado con ZEPOSIA, y en ningún paciente que recibió placebo.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

En la EM, rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

•Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores OSIA.

Reacciones adversas:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes

Colitis ulcerativa

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción), n=429; y Estudio 2 de CU (mantenimiento), n=230] en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a severa. Los datos adicionales del período de inducción de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio

3 de CU, NCT01647516) incluyeron a 67 pacientes que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg una vez al día.

Las reacciones adversas comunes en los Estudios 1 y 3 de CU y en el Estudio 2 de CU se enumeran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA fueron aumento de los valores en las pruebas hepáticas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 1 y Estudio 3 de CU combinados)

Reacciones adversas	Periodos de inducción (Estudios 1 y 3 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=496) ^{c,d} %	Placebo (n=281) % ^d
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	5	4
Elevación en las pruebas hepáticas ^b	5	0
Cefalea	4	3
Pirexia	3	2
Náuseas	3	2
Artralgia	3	1

^a Incluye los siguientes términos: faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, faringitis bacteriana, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, sinusitis aguda, catarro, sinusitis crónica, inflamación del tracto respiratorio superior, amigdalitis crónica, faringitis viral, sinusitis viral, sinusitis bacteriana, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, laberintitis viral, inflamación laríngea e inflamación faríngea.

^b Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y aumento de transaminasas.

^c ZEPOSIA se inició con una titulación de 7 días.

^d Los porcentajes se calcularon como la suma de cada porcentaje del estudio individual multiplicado por su ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 3: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 4% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 2 de CU)

Reacciones adversas	Periodo de mantenimiento (Estudio 2 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=230) %	Placebo (n=227) %
Elevación en las pruebas hepáticas ^a	11	2
Cefalea	5	<1

^a Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento en las pruebas de la función hepática y aumento de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras reacciones adversas

Reducción de la frecuencia cardiaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, carcinoma cervical y adenocarcinomas, incluyendo adenocarcinoma rectal, con ZEPOSIA en los ensayos controlados de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Edema periférico

Se observó edema periférico en el 3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2 de CU.

Interacciones:

Las Tablas 4 y 5 incluyen fármacos con interacciones medicamentosas, interacciones con tiramina e interacciones con vacunas clínicamente importantes cuando se administran en forma concomitante con ZEPOSIA, e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

Tabla 4: Interacciones clínicamente relevantes que afectan los fármacos, la tiramina y las vacunas coadministradas con ZEPOSIA

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras sin corticosteroides	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras no corticosteroides, a excepción de ciclosporina, con la que no tuvo interacción farmacocinética.
<i>Prevención o manejo:</i>	<p>Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.</p> <p>Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.</p> <p><u>Alemtuzumab</u>: Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.</p>

	<u>Interferón beta o acetato de glatiramer</u> : Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.
Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT. Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de <i>Torsades de Pointes</i> en pacientes con bradicardia.
<i>Prevención o manejo:</i>	Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo. Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos	

<p><i>Impacto clínico:</i></p>	<p>Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe la MAO-B <i>in vitro</i>, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva con la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (IRN), tricíclicos, tiramina].</p> <p><u>Drogas opioides</u> Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y inhibidores de MAO, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Fármacos serotoninérgicos</u> Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Medicamentos simpaticomiméticos</u> El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo)) y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.</p>
<p><i>Prevención o manejo:</i></p>	<p>No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina (por ejemplo, drogas opioides, ISRS, IRN, tricíclicos, tiramina). Monitorear a los pacientes por hipertensión con el uso concomitante.</p>
<p>Combinación de un betabloqueante y un bloqueador del canal de calcio</p>	
<p><i>Impacto clínico:</i></p>	<p>La coadministración de ZEPOSIA con un betabloqueante y un bloqueante del canal de calcio no ha sido estudiada. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca.</p>

<i>Prevención o manejo:</i>	Por lo general, el tratamiento con ZEPOSIA no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante del canal de calcio que reduce la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y un betabloqueante. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben un bloqueante del canal de calcio que disminuye la frecuencia cardíaca y un betabloqueante, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Tiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminos exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminos exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina).
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.
Vacunas	
<i>Impacto clínico:</i>	Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> puede conllevar el riesgo de infección.
<i>Prevención o manejo:</i>	Las vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Tabla 5: Interacciones clínicamente relevantes que afectan a ZEPOSIA cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva.
<i>Prevención o manejo:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenzelina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.
Inhibidores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil).
Inductores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	Debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la colitis ulcerativa), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

•Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

•Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción aurículoventricular.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación que demuestre un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada para Colitis ulcerativa

Iniciar ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación inicial, la dosis recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Tragar las cápsulas duras de ZEPOSIA enteras, con o sin alimentos.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA Después de la Interrupción del Tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP versión diciembre allegados mediante radicado 20221115025

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto, versión Diciembre 2021 allegados mediante radicado 20221115025 para el producto Zeposia®, principio activo ozanimod 0.23 mg y 0.46 mg cápsulas duras en la indicación: Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Presenta información relacionada con Estudios de Farmacodinamia (estudios de farmacología in vitro, de farmacología in vivo, de farmacodinamia secundaria y de farmacología de seguridad), Estudios de Farmacocinética (estudios de absorción in vitro, de administración oral única, de administración oral de dosis múltiples, de distribución de órganos y tejidos, de unión a proteína plasma, de animales preñados / lactantes, de metabolismo in vitro, de metabolismo in vivo, de excreción, de interacciones farmacocinéticas), Estudios de Toxicidad (estudios de toxicidad aguda in vivo, de toxicidad subaguda in vivo, de toxicidad crónica in vivo, de toxicidad reproductiva in vivo, de genotoxicidad in vivo y de Fototoxicidad), Estudios de Carcinogénesis y mutagénesis, Estudios de Inmunotoxicidad y Reactogenicidad.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega:

- Un estudio de fase 1: RPC01-1915 - Estudio de extensión multicéntrico de fase 1 que evaluó la seguridad, farmacodinamia y farmacocinética de ozanimod en sujetos adultos sanos.
- Un estudio fase 2: Touchstone (RPC01-202) – Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia de inducción en pacientes con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave. E incluyó un período de Inducción de 9 semanas seguido de un período de mantenimiento de 24 semanas, para una duración total del estudio controlado de 33 semanas.
- Dos estudios de fase 3:
 - True North (RPC01-3101) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerativa (CU) de moderada a grave.
 - Incluyó un período de Inducción de 10 semanas seguido de un período de mantenimiento de 42 semanas, para una duración total de 52 semanas. Los pacientes adultos con respuesta clínica después de 10 semanas de terapia de inducción con Ozanimod fueron elegibles para reasignación aleatoria 1:1 al tratamiento de mantenimiento doble ciego con Ozanimod 0,92 mg o placebo. Los pacientes se estratificaron por estado de remisión clínica y uso de corticosteroides en la semana 10.
 - Medidas de Eficacia: El criterio de valoración principal fue la Proporción de sujetos en remisión clínica (definición de mayo de 3 componentes) en la semana 10 para el período de Inducción y en la semana 52 para el período de Mantenimiento.
 - Tres criterios de valoración secundarios clave en el Período de Inducción: respuesta clínica (usando la puntuación de mayo de 3 componentes), mejora endoscópica y cicatrización de la mucosa, y los 6 criterios de valoración secundarios clave en el Período de Mantenimiento fueron: respuesta clínica (usando la puntuación de Mayo de 3 componentes), la mejora endoscópica, el mantenimiento de la remisión, la remisión sin corticosteroides, la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica duradera.
 - Resultados: Evaluó 457 pacientes que respondieron a Ozanimod durante la inducción, los cuales se volvieron a aleatorizar para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego: 230 con Ozanimod y 227 con placebo, de los cuales, el 80% y el 54,6% completaron el tratamiento respectivamente. Para el criterio principal de valoración, el 37% y el 18,5% de los pacientes de los grupos de ozanimod y placebo respectivamente, lograron la remisión clínica (diferencia, 18,6 % [IC del 95 %, 10,8-26,4]; $P < 0,0001$). Todos los criterios de valoración secundarios clave fueron estadísticamente significativos para Ozanimod frente a placebo ($p < 0,005$ para todos). Además, una proporción significativamente mayor de pacientes logró la remisión histológica con Ozanimod (definida como Geboes < 2 , 33,5% frente a 16,3%; Geboes ≤ 3 , 49,1% frente a 26,4%;

Geboes $\leq 1,1$, 42,2% frente a 22,5% para Ozanimod frente a placebo, respectivamente; $P < 0,001$ para todos). En pacientes con exposición previa a antiTNF, las proporciones de pacientes que lograron remisión clínica (28,9% frente a 10,1%) y respuesta clínica (55,3% frente a 24,6%) fueron mayores para Ozanimod frente a placebo ($P < 0,001$ para ambos). Los eventos adversos más comunes para los pacientes que recibieron Ozanimod frente a placebo, respectivamente, fueron aumentos en la alanina aminotransferasa (4,8% frente a 0,4%) y dolor de cabeza (3,5% frente a 0,4%). El evento adverso grave más frecuente fue la exacerbación de la CU (0,4% frente a 4,0%). Este estudio permitió concluir que el uso de Ozanimod durante un máximo de 52 semanas en pacientes con CU activa de moderada a grave mostró beneficios en los criterios de valoración clínicos, endoscópicos, histológicos y de curación de la mucosa. Un número significativamente mayor de pacientes logró la remisión clínica e histológica con la terapia de mantenimiento con Ozanimod en comparación con el placebo. No se observaron nuevas señales de alarma en cuanto a seguridad.

- OLE True North (RPC01-3102) de extensión abierto (OLE por sus siglas en inglés Open Label Extension) y multicéntrico comparado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia para la colitis ulcerativa de moderada a grave. El cual se encuentra en curso.
 - Únicamente los sujetos que habían participado previamente en el estudio True North (RPC01-3101) o completado al menos 1 año del período abierto del estudio RPC01-202 y cumplieron con los criterios de inclusión participaron en este ensayo. La exposición media al fármaco del estudio en general (incluido el estudio principal) fue de 1,75 años, con una exposición máxima de 4,6 años.
 - Resultados: En general, la eficacia a largo plazo de ozanimod 0,92 mg se mantuvo en las semanas OLE 94 y 142 para la remisión clínica (49,4% y 41,5%, respectivamente), respuesta clínica (82,6% y 80,4%, respectivamente), mejoría endoscópica (56,6% y 47,6%, respectivamente) y remisión sin corticoides (48,1% y 35,8%, respectivamente).

Con base en la información anterior la Sala solicita al interesado explicar:

Por qué no se utilizó un grupo control activo en el estudio fase 3 (True North (RPC01-3101)).

Explique la alta frecuencia de interrupción de tratamiento en el estudio True North (RPC01-3101).

Explique si las diferencias encontradas en los desenlaces principales, especialmente en los relacionados con calidad de vida, superan la mínima diferencia clínicamente importante.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Explique por qué se excluyeron pacientes con cirugía abdominal.

En cuanto a la solicitud de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala remite al interesado al Acta 09 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.1.2 y de acuerdo al parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 no se considera nueva entidad química indicaciones o segundas indicaciones, en este caso colitis ulcerativa, en consecuencia la declaración de nueva entidad química con protección de datos no aplica.

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

3.1.1.2. ZEPOSIA® 0.92 MG

Expediente : 20229925
Radicado : 20221115119
Fecha : 13/06/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 1 mg de Ozanimod (como clorhidrato) equivalente a 0.92 mg de Ozanimod base

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Estado de inmunodeficiencia.
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio (IM), angina inestable, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardiaca descompensada que

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

requiere hospitalización o insuficiencia cardiaca de clase III/IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado de tipo II o bloqueo AV de tercer grado o síndrome de disfunción sinusal a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis y tuberculosis.
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

ZEPOSIA provoca una disminución media en el recuento de linfocitos de sangre periférica a aproximadamente el 45% del valor basal debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, ZEPOSIA puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, algunas de naturaleza grave. Se han producido infecciones mortales raras y potencialmente mortales en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtener un hemograma completo (CBC) reciente (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento previo para la CU), incluyendo recuento de linfocitos, antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

Retrasar el inicio de ZEPOSIA en pacientes con una infección activa hasta que se resuelva la infección.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ZEPOSIA fueron similares a la de los pacientes que recibieron placebo (9.9% versus 10.7% y 0.8% versus 0.4%, respectivamente). En el Estudio 2 de CU, la tasa global de infecciones en pacientes tratados con ZEPOSIA fue mayor que en pacientes tratados con placebo (23% versus 12%), y la tasa de infecciones graves fue similar (0.9% versus 1.8%). ZEPOSIA aumentó el riesgo de infecciones virales del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario y herpes zóster.

La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA que experimentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 3.3% en el Estudio 1 y el Estudio 2 de EM. La proporción de pacientes tratados con ZEPOSIA con recuentos de linfocitos inferiores a $0.2 \times 10^9/L$ fue del 2% en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y del 2.3% en el Estudio 2 de CU. Por lo general, estos valores volvieron a ser superiores a $0.2 \times 10^9/L$ mientras los pacientes permanecían en tratamiento con ZEPOSIA. Después de discontinuar ZEPOSIA

0.92 mg, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresaran al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses.

Considere la interrupción del tratamiento con ZEPOSIA si el paciente desarrolla una infección grave.

Debido a que la eliminación de ZEPOSIA después de la discontinuación puede tardar hasta 3 meses, durante este período.

Infección por virus herpes

Se observaron casos de infección localizada por virus herpes (por ejemplo, herpes zoster y herpes simplex) en los ensayos clínicos de ZEPOSIA.

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se reportó herpes zoster en el 0.4% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en ninguno de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU, se reportó herpes zoster en el 2.2% de los pacientes que recibieron ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo. Ninguno de los casos fue grave ni diseminado.

Se han notificado casos de encefalitis por herpes simplex y meningitis por varicella zóster con moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud, o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ), deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VVZ antes de iniciar ZEPOSIA (véase Vacunas a continuación).

Infección criptocócica

Se han notificado casos de meningitis criptocócica (MC) mortal e infecciones criptocócicas diseminadas con moduladores del receptor de S1P. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de MC. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección criptocócica deben someterse a una evaluación diagnóstica y un tratamiento rápidos. El tratamiento con ZEPOSIA debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección criptocócica. Si se diagnostica MC, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado PML en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple y colitis ulcerativa, y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir PML. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de PML, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la PML mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la PML, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA.

Tratamiento Previo y Concomitante con Terapias Antineoplásicas, Inmunosupresoras o Inmunomoduladoras

En los estudios clínicos de colitis ulcerativa, los pacientes que recibieron ZEPOSIA no debían recibir tratamiento concomitante con terapias antineoplásicas, inmunosupresoras distintas de corticosteroides o inmunomoduladoras utilizadas para el tratamiento de la colitis ulcerativa (CU). Se espera que el uso concomitante de ZEPOSIA con cualquiera de estas terapias aumente el riesgo de inmunosupresión. En los estudios de CU, se permitió el uso concomitante de corticosteroides, que no pareció tener influencia en la seguridad o la eficacia de ZEPOSIA. Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides) deben coadministrarse con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico

durante dicha terapia. Al pasar de medicamentos inmunosupresores a ZEPOSIA, considere la duración de sus efectos y su modo de acción para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación de un ciclo completo de vacunación contra el VVZ deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA. Se recomienda

un ciclo completo de vacunación contra la varicela para pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA, después de lo cual el inicio del tratamiento con ZEPOSIA debe posponerse durante 4 semanas para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en pacientes que toman ZEPOSIA. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA. Evite el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con ZEPOSIA y durante 3 meses después de finalizado dicho tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV) que se presenta típicamente en pacientes inmunocomprometidos, y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LMP son diversos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión, y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conducen a confusión y cambios de personalidad.

Se ha informado LMP en pacientes tratados con moduladores del receptor de S1P, incluido ZEPOSIA, y otras terapias para la esclerosis múltiple (EM) y la colitis ulcerativa (CU), y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunocomprometidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o a hallazgos por resonancia magnética que puedan sugerir LMP. Los hallazgos por resonancia magnética pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha de LMP, se debe suspender el tratamiento con ZEPOSIA hasta que se haya descartado la LMP mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la LMP, se debe interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA

•Bradiarritmia y trastornos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio de ZEPOSIA puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y trastornos en la conducción auriculoventricular, se debe utilizar un esquema de titulación ascendente para alcanzar la dosis de mantenimiento de ZEPOSIA.

ZEPOSIA no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización en los últimos 6 meses;
- Insuficiencia cardíaca Clase III / IV según la Asociación Cardiológica de Nueva York;
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco, incluyendo síndrome del nodo sinusal enfermo, prolongación significativa del intervalo QT (QTcF > 450 mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres), factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, u otras anomalías de la conducción o afecciones cardíacas que, en opinión del médico tratante, podrían comprometer la salud del paciente;
- Otras afecciones cardíacas estables preexistentes sin autorización del cardiólogo;
- Apnea del sueño grave no tratada;

- Una frecuencia cardíaca en reposo de menos de 55 latidos por minuto (lpm) en condición basal.

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca. Después de la dosis inicial de ZEPOSIA 0.23 mg, la mayor disminución media desde el valor basal en la frecuencia cardíaca se produjo en la Hora 5 del Día 1, (una disminución de 0.7 lpm en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU) volviendo casi al valor basal en la Hora 6. Con una titulación ascendente continua, el efecto máximo de ozanimod en la frecuencia cardíaca se produjo el Día 8. No está clara la utilidad de realizar un monitoreo cardíaco con la primera dosis al iniciar ZEPOSIA en pacientes con características similares a las estudiadas en los ensayos clínicos de ZEPOSIA. No se observaron frecuencias cardíacas por debajo de 40 lpm. El inicio de ZEPOSIA sin titulación puede causar una mayor disminución de la frecuencia cardíaca [véase Posología y Administración (2)].

En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, se notificó bradicardia el día de inicio del tratamiento en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA en comparación con ningún paciente que recibió placebo. Después del Día 1, se reportó bradicardia en 1 paciente (0.2%) tratado con ZEPOSIA. En el Estudio 2 de CU, no se reportó bradicardia.

Trastornos en la conducción auriculoventricular

El inicio de ZEPOSIA puede provocar trastornos transitorios de la conducción auriculoventricular. Con exposiciones a ZEPOSIA superiores a la dosis recomendada sin titulación de dosis, se observaron bloqueos auriculoventriculares tipo 1 de primer y segundo grado en voluntarios sanos; sin embargo, en los Estudios 1 y 3 de CU con titulación de dosis, no se notificaron bloqueos auriculoventriculares Mobitz tipo 2 de segundo o tercer grado en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Se debe buscar el concepto de un cardiólogo si se considera el tratamiento con ZEPOSIA, en los pacientes para decidir si es seguro iniciar el tratamiento y determinar la estrategia de monitorización más adecuada:

- Pacientes con prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF > 450$ mseg en hombres y > 470 mseg en mujeres);
- Pacientes con arritmias que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de Clase 1a o Clase III;
- Pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, antecedentes de paro cardíaco o infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no controlada;

- Pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II o superior, síndrome del nodo sinusal enfermo, o bloqueo sinoauricular.

Lesión hepática

Pueden producirse elevaciones de las aminotransferasas en pacientes que reciben ZEPOSIA.

Obtenga los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina, si no están disponibles recientemente (es decir, dentro de los últimos 6 meses), antes del inicio de ZEPOSIA.

Se suspendió ZEPOSIA por una elevación confirmada superior a 5 veces el ULN. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de enzimas hepáticas fue del 1.1% de los pacientes tratados con múltiple que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg y del 0.8% de los pacientes con esclerosis múltiple que recibieron IFN beta-1a.

En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de alanino aminotransferasa AAT hasta 5 veces el límite superior normal (LSN) o más en el 0.9% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. En el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 0.9% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En el Estudio 1 de CU, se produjeron elevaciones de AAT hasta 3 veces el LSN o más en el 2.6% de los pacientes con CU tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo, y en el Estudio 2 de CU se produjeron elevaciones en el 2.3% de los pacientes y en ningún paciente, respectivamente. En los estudios de CU controlados y no controlados, la mayoría (96%) de los pacientes con AAT mayor a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con ZEPOSIA, y los valores regresaron a menos de 3 veces el LSN en aproximadamente 2 a 4 semanas. En general, la tasa de discontinuación debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0.4% en los pacientes

tratados con ZEPOSIA 0.92 mg, y del 0% en los pacientes que recibieron placebo en los estudios controlados de CU.

Las personas con valores de aspartato transaminasa (AT) AST o AAT superiores a 1.5 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 2 de EM, y aquellas con valores superiores a 2 veces el LSN fueron excluidas de los Estudios 1 y 3 de CU. No hay datos para establecer que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de la función hepática al recibir ZEPOSIA. No se recomienda el uso de ZEPOSIA en pacientes con insuficiencia hepática.

En los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, deben revisarse las enzimas hepáticas y debe suspenderse la administración de ZEPOSIA si se confirma un daño hepático significativo.

Riesgo fetal

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Según los estudios realizados en animales, ZEPOSIA puede causar daño fetal. Debido a que lleva aproximadamente 3 meses la eliminación de ZEPOSIA del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante 3 meses después de suspender ZEPOSIA.

Aumento de la presión arterial

El aumento medio de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) en pacientes con CU tratados con ZEPOSIA es similar al de los pacientes con EM. En el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 3.7 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 2.3 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. En el Estudio 2 de CU, el aumento promedio de la PAS desde el valor basal fue de 5.1 mm Hg en los pacientes tratados con ZEPOSIA y de 1.5 mm Hg en los pacientes tratados con placebo. No hubo ningún efecto sobre la PAD.

Se reportó hipertensión como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con ZEPOSIA 0.92 mg y en ninguno en los pacientes tratados con placebo en el Estudio 1 y el Estudio 3 de CU, y en el 2.2% y 2.2% de los pacientes del Estudio 2 de CU, respectivamente. Se notificaron crisis hipertensivas en dos pacientes que recibieron ZEPOSIA y en un paciente que recibió placebo.

Debe controlarse la presión arterial durante el tratamiento con ZEPOSIA y tratarse adecuadamente.

Ciertos alimentos que pueden contener cantidades muy altas (es decir, más de 150 mg) de tiramina podrían causar hipertensión grave debido a la posible interacción de tiramina en pacientes que toman ZEPOSIA, incluso en las dosis recomendadas. Debido a una mayor sensibilidad a la tiramina, se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman ZEPOSIA.

Efectos respiratorios

En el Estudio 1 de CU, la diferencia media en la disminución del FEV1 absoluto desde el valor basal en los pacientes tratados con ZEPOSIA en comparación con los pacientes que recibieron placebo fue de 22 ml (IC del 95%: -84, 39) a las 10 semanas. La diferencia media en el porcentual normal previsto (PNP) de FEV1 a las 10 semanas entre los pacientes tratados con ZEPOSIA y los que recibieron placebo fue del 0.8% (IC del 95%: -2.6, 1.0). La diferencia en las reducciones de la CVF (valor absoluto y % previsto) observadas en la Semana 10 en el Estudio 1 de CU, comparando los pacientes que fueron tratados con ZEPOSIA con los que recibieron placebo, fue de 44 ml, IC del 95% (-114, 26); 0.5%, IC del 95% (-2.3, 1.2), respectivamente. No hay información suficiente para determinar la reversibilidad de las

disminuciones observadas en el FEV1 o la CVF después de la interrupción de ZEPOSIA, o si los cambios podrían ser progresivos con el uso continuado.

Zeposia se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria grave, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Edema macular

Los moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P), incluido ZEPOSIA, se han asociado con un mayor riesgo de edema macular.

Se reportó edema macular en un total de 1 (0.2%) paciente de los Estudios 1 y 3 de CU, y en 1 (0.4%) paciente del Estudio 2 de CU tratado con ZEPOSIA, y en ningún paciente que recibió placebo.

Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes en cualquier momento si hay algún cambio en la visión mientras toman ZEPOSIA.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes con edema macular. La decisión sobre si se debe suspender o no ZEPOSIA debe tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedentes de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedentes de uveítis y los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con ZEPOSIA. La incidencia de edema macular también aumenta en pacientes con EM con antecedentes de uveítis. Además del examen de fondo de ojo, incluida la mácula, antes del tratamiento, los pacientes con EM y diabetes mellitus o antecedentes de uveítis deben someterse a exámenes de seguimiento periódicos.

•Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de S1P. En ensayos clínicos controlados de ZEPOSIA, se informó un caso de PRES. Si un paciente tratado con ZEPOSIA desarrolla algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales, o cualquier otro síntoma o signo cortical neurológico), cualquier síntoma o signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal, o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar la realización de una resonancia magnética. Los síntomas de PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, el tratamiento con ZEPOSIA debe discontinuarse.

- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores

Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar ZEPOSIA.

No se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después del tratamiento con alemtuzumab.

- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA

En la EM, rara vez se ha informado de una exacerbación grave de la enfermedad, incluido un rebrote de la enfermedad, después de la suspensión de un modulador del receptor de S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación grave de la enfermedad después de interrumpir el tratamiento con ZEPOSIA. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de

la discapacidad al suspender ZEPOSIA y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Después de suspender ZEPOSIA, la mediana del tiempo para que los linfocitos de sangre periférica regresen al rango normal fue de aproximadamente 30 días, con aproximadamente el 80-90% de los pacientes en el rango normal dentro de los 3 meses. El uso de inmunosupresores dentro de este período puede producir un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por lo tanto, se debe tener precaución al iniciar otros medicamentos dentro de las 4 semanas posteriores OSIA.

Reacciones adversas:

- Infecciones
- Bradiarritmia y trastornos en la conducción aurículoventricular
- Lesión hepática
- Riesgo fetal
- Aumento de la presión arterial
- Efectos respiratorios
- Edema macular
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Efectos inmunosupresores aditivos no deseados del tratamiento previo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores
- Aumento grave de la discapacidad después de suspender ZEPOSIA
- Efectos sobre el sistema inmunológico después de suspender ZEPOSIA

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas comunes

Colitis ulcerativa

La seguridad de ZEPOSIA se evaluó en dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo [Estudio 1 de CU (inducción), n=429; y Estudio 2 de CU (mantenimiento), n=230] en pacientes adultos con colitis ulcerativa activa moderada a severa. Los datos adicionales del período de inducción de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3 de CU, NCT01647516) incluyeron a 67 pacientes que recibieron ZEPOSIA 0.92 mg una vez al día.

Las reacciones adversas comunes en los Estudios 1 y 3 de CU y en el Estudio 2 de CU se enumeran en las Tablas 2 y 3, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 4% de los pacientes tratados con ZEPOSIA fueron aumento de los valores en las pruebas hepáticas, infección de las vías respiratorias superiores y cefalea.

Tabla 2: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 2% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 1 y Estudio 3 de CU combinados)

Reacciones adversas	Períodos de inducción (Estudios 1 y 3 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=496) ^{c,d} %	Placebo (n=281) % ^d
Infección de las vías respiratorias superiores ^a	5	4
Elevación en las pruebas hepáticas ^b	5	0
Cefalea	4	3
Pirexia	3	2
Náuseas	3	2
Artralgia	3	1

^a Incluye los siguientes términos: faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, faringitis bacteriana, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, sinusitis aguda, catarro, sinusitis crónica, inflamación del tracto respiratorio superior, amigdalitis crónica, faringitis viral, sinusitis viral, sinusitis bacteriana, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, laberintitis viral, inflamación laríngea e inflamación faríngea.

^b Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento en las pruebas de la función hepática, aumento de fosfatasa alcalina en sangre y aumento de transaminasas.

^c ZEPOSIA se inició con una titulación de 7 días.

^d Los porcentajes se calcularon como la suma de cada porcentaje del estudio individual multiplicado por su ponderación de Cochran-Mantel-Haenszel.

Tabla 3: Reacciones adversas con una incidencia de al menos 4% en pacientes tratados con ZEPOSIA y al menos 1% mayor que con placebo en pacientes con colitis ulcerativa (Estudio 2 de CU)

Reacciones adversas	Período de mantenimiento (Estudio 2 de CU)	
	Zeposia 0.92 mg una vez por día (n=230) %	Placebo (n=227) %
Elevación en las pruebas hepáticas ^a	11	2
Cefalea	5	<1

^a Incluye los siguientes términos: aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento en las pruebas de la función hepática y aumento de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras reacciones adversas

Reducción de la frecuencia cardíaca

El inicio de ZEPOSIA puede causar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis en el FEV1 absoluto y la FVC en pacientes tratados con ZEPOSIA.

Neoplasias

Se reportaron neoplasias malignas, como melanoma, carcinoma de células basales, cáncer de mama y seminoma, carcinoma cervical y adenocarcinomas, incluyendo adenocarcinoma rectal, con ZEPOSIA en los ensayos controlados de ZEPOSIA. Se ha informado de un mayor riesgo de neoplasias cutáneas malignas con otro modulador del receptor de S1P.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluidas erupciones cutáneas y urticaria, con ZEPOSIA en ensayos clínicos de EM controlados con agente activo.

Edema periférico

Se observó edema periférico en el 3% de los pacientes tratados con ZEPOSIA y en el 0.4% de los pacientes que recibieron placebo en el Estudio 2 de CU.

Interacciones:

Las Tablas 4 y 5 incluyen fármacos con interacciones medicamentosas, interacciones con tiramina e interacciones con vacunas clínicamente importantes cuando se administran en forma concomitante con ZEPOSIA, e instrucciones para prevenirlas o manejarlas.

Tabla 4: Interacciones clínicamente relevantes que afectan los fármacos, la tiramina y las vacunas coadministradas con ZEPOSIA

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras sin corticosteroides	
<i>Impacto clínico:</i>	ZEPOSIA no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras no corticosteroides, a excepción de ciclosporina, con la que no tuvo interacción farmacocinética.
<i>Prevención o manejo:</i>	<p>Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración.</p> <p>Cuando se cambia de medicamentos con efectos inmunes prolongados, se debe considerar la vida media y el mecanismo de acción de estos medicamentos para evitar efectos inmunosupresores aditivos no deseados.</p> <p><u>Alemtuzumab:</u> Debido a las características y la duración de los efectos inmunosupresores de alemtuzumab, no se recomienda iniciar tratamiento con ZEPOSIA después de alemtuzumab.</p>
	<u>Interferón beta o acetato de glatiramer:</u> Por lo general, ZEPOSIA puede iniciarse inmediatamente después de suspender el interferón beta o el acetato de glatiramer.
Fármacos antiarrítmicos, fármacos que prolongan el intervalo QT, fármacos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca	
<i>Impacto clínico:</i>	<p>ZEPOSIA no se ha estudiado en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT.</p> <p>Los fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y Clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de <i>Torsades de Pointes</i> en pacientes con bradicardia.</p>
<i>Prevención o manejo:</i>	<p>Si se considera el tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.</p> <p>Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con ZEPOSIA generalmente no debe iniciarse en pacientes que son tratados simultáneamente con fármacos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que toman fármacos que prolongan el intervalo QT, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.</p>
Fármacos adrenérgicos y serotoninérgicos	

<p><i>Impacto clínico:</i></p>	<p>Debido a que un metabolito activo de ozanimod inhibe la MAO-B <i>in vitro</i>, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas serias, incluida una crisis hipertensiva con la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina [por ejemplo, drogas opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (IRN), tricíclicos, tiramina].</p> <p><u>Drogas opioides</u> Se han precipitado reacciones graves, a veces mortales, con el uso concomitante de drogas opioides (por ejemplo, meperidina y sus derivados, metadona o tramadol) y inhibidores de MAO, incluidos los inhibidores selectivos de MAO-B. Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a opioides, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Fármacos serotoninérgicos</u> Aunque un pequeño número de pacientes tratados con ZEPOSIA estuvieron expuestos concomitantemente a medicamentos serotoninérgicos, esta exposición no fue adecuada para descartar la posibilidad de una reacción adversa a raíz de la coadministración.</p> <p><u>Medicamentos simpaticomiméticos</u> El uso concomitante de ZEPOSIA con pseudoefedrina no potenció los efectos sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha producido crisis hipertensiva con la administración de ZEPOSIA solo)) y se ha informado crisis hipertensiva con la coadministración de otros inhibidores selectivos y no selectivos de MAO (por ejemplo, rasagilina) con medicamentos simpaticomiméticos.</p>
<p><i>Prevención o manejo:</i></p>	<p>No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con fármacos o medicamentos de venta libre que pueden aumentar la norepinefrina o la serotonina (por ejemplo, drogas opioides, ISRS, IRN, tricíclicos, tiramina). Monitorear a los pacientes por hipertensión con el uso concomitante.</p>
<p>Combinación de un betabloqueante y un bloqueador del canal de calcio</p>	
<p><i>Impacto clínico:</i></p>	<p>La coadministración de ZEPOSIA con un betabloqueante y un bloqueante del canal de calcio no ha sido estudiada. Sin embargo, existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca.</p>

<i>Prevención o manejo:</i>	Por lo general, el tratamiento con ZEPOSIA no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con un bloqueante del canal de calcio que reduce la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) y un betabloqueante. Si se considera el inicio del tratamiento con ZEPOSIA en pacientes que reciben un bloqueante del canal de calcio que disminuye la frecuencia cardíaca y un betabloqueante, se debe buscar el asesoramiento de un cardiólogo.
Tiramina	
<i>Impacto clínico:</i>	La MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado (principalmente tipo A) brinda protección contra aminos exógenas (por ejemplo, tiramina). Si la tiramina se absorbiera intacta, podría provocar hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva. Los alimentos añejados, fermentados, curados, ahumados y en escabeche que contienen grandes cantidades de aminos exógenas (por ejemplo, queso curado, arenque en escabeche) pueden provocar la liberación de norepinefrina y provocar un aumento de la presión arterial (reacción de tiramina).
<i>Prevención o manejo:</i>	Se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos que contengan una gran cantidad de tiramina mientras toman las dosis recomendadas de Zeposia.
Vacunas	
<i>Impacto clínico:</i>	Durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta tres meses después de su discontinuación, las vacunas pueden ser menos efectivas. El uso de vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> puede conllevar el riesgo de infección.
<i>Prevención o manejo:</i>	Las vacunas de virus vivos <i>atenuados</i> deben evitarse durante el tratamiento con ZEPOSIA y hasta 3 meses después de la discontinuación del tratamiento con ZEPOSIA.

Tabla 5: Interacciones clínicamente relevantes que afectan a ZEPOSIA cuando se coadministra con otros fármacos

Inhibidores de monoamino oxidasa (MAO)	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO-B puede disminuir la exposición de los metabolitos activos de ozanimod. Además, los metabolitos de ozanimod pueden inhibir la MAO. No se ha estudiado la posibilidad de una interacción clínica con los inhibidores de MAO; sin embargo, el mayor riesgo de inhibición no selectiva de MAO puede provocar una crisis hipertensiva.
<i>Prevención o manejo:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, fenelzina, linezolid) está contraindicada. Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de ZEPOSIA y el inicio del tratamiento con inhibidores de MAO.
Inhibidores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 aumenta la exposición de los metabolitos activos de ozanimod, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	No se recomienda la coadministración de ZEPOSIA con inhibidores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozil).
Inductores potentes de CYP2C8	
<i>Impacto clínico:</i>	La coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición de los metabolitos activos principales de ozanimod, lo que puede disminuir la eficacia de ZEPOSIA.
<i>Prevención o manejo:</i>	Debe evitarse la coadministración de ZEPOSIA con inductores potentes de CYP2C8.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Evaluaciones previas a la primera dosis de ZEPOSIA

Antes de iniciar el tratamiento con ZEPOSIA, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Obtenga un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) reciente (es decir, dentro de los últimos 6 meses o después de la discontinuación de la terapia previa para la colitis ulcerativa), incluyendo recuento de linfocitos.

Evaluación cardíaca

Obtenga un electrocardiograma (ECG) para determinar si hay anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se debe buscar el concepto de un cardiólogo.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pruebas de la función hepática

Obtenga niveles recientes (es decir, en los últimos 6 meses) de enzimas hepáticas y bilirrubina.

Evaluación oftalmológica

En pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o uveítis se incrementa el riesgo de edema macular, obtenga una evaluación de fondo de ojo, incluida la mácula.

Medicamentos actuales o anteriores

•Si los pacientes están recibiendo terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existen antecedentes de uso previo de estos medicamentos, considere la posibilidad de efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar tratamiento con ZEPOSIA.

•Identifique si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción aurículoventricular.

Vacunas

Los pacientes sin antecedentes de varicela confirmados por un profesional de la salud o sin documentación que demuestre un ciclo completo de vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra el VVZ antes de iniciar ZEPOSIA; se recomienda la vacunación contra el VVZ de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con ZEPOSIA.

Si se requieren inmunizaciones con vacunas de virus vivos atenuados, administrar al menos 1 mes antes del inicio de ZEPOSIA.

Dosis recomendada para Colitis ulcerativa

Iniciar ZEPOSIA con una titulación de 7 días, como se muestra en la Tabla 1. Después de la titulación inicial, la dosis recomendada de ZEPOSIA es de 0.92 mg por vía oral una vez al día a partir del Día 8.

Tragar las cápsulas duras de ZEPOSIA enteras, con o sin alimentos.

Tabla 1: Esquema de titulación de dosis

Días 1-4	0.23 mg una vez al día
Días 5-7	0.46 mg una vez al día
Día 8 en adelante	0.92 mg una vez al día

Reinicio de ZEPOSIA Después de la Interrupción del Tratamiento

Si se omite una dosis de ZEPOSIA durante las primeras 2 semanas de tratamiento, reinicie el tratamiento con el esquema de titulación.

Si se omite una dosis de ZEPOSIA después de las primeras 2 semanas de tratamiento, continúe con el tratamiento según lo planeado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e IPP versión diciembre allegados mediante radicado 20221115119

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto versión Diciembre 2021 allegados mediante radicado 20221115119 para el producto Zeposia®, principio activo ozanimod 0.92 mg cápsulas duras en la indicación: Zeposia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU)

activa de moderada a grave que han presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Presenta información relacionada con Estudios de Farmacodinamia (estudios de farmacología in vitro, de farmacología in vivo, de farmacodinamia secundaria y de farmacología de seguridad), Estudios de Farmacocinética (estudios de absorción in vitro, de administración oral única, de administración oral de dosis múltiples, de distribución de órganos y tejidos, de unión a proteína plasma, de animales preñados / lactantes, de metabolismo in vitro, de metabolismo in vivo, de excreción, de interacciones farmacocinéticas), Estudios de Toxicidad (estudios de toxicidad aguda in vivo, de toxicidad subaguda in vivo, de toxicidad crónica in vivo, de toxicidad reproductiva in vivo, de genotoxicidad in vivo y de Fototoxicidad), Estudios de Carcinogénesis y mutagénesis, Estudios de Inmunotoxicidad y Reactogenicidad.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Un estudio de fase 1: RPC01-1915 - Estudio de extensión multicéntrico de fase 1 que evaluó la seguridad, farmacodinamia y farmacocinética de ozanimod en sujetos adultos sanos.
- Un estudio fase 2: Touchstone (RPC01-202) – Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia de inducción en pacientes con colitis ulcerativa (CU) activa de moderada a grave. E incluyó un período de Inducción de 9 semanas seguido de un período de mantenimiento de 24 semanas, para una duración total del estudio controlado de 33 semanas.
- Dos estudios de fase 3:
 - True North (RPC01-3101) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia de inducción y mantenimiento para la colitis ulcerativa (CU) de moderada a grave. Incluyó un período de Inducción de 10 semanas seguido de un período de mantenimiento de 42 semanas, para una duración total de 52 semanas. Los pacientes adultos con respuesta clínica después de 10 semanas de terapia de inducción con Ozanimod fueron elegibles para reasignación aleatoria 1:1 al tratamiento de mantenimiento doble ciego con Ozanimod 0,92 mg o placebo. Los pacientes se estratificaron por estado de remisión clínica y uso de corticosteroides en la semana 10.
 - Medidas de Eficacia: El criterio de valoración principal fue la Proporción de sujetos en remisión clínica (definición de mayo de 3 componentes) en la semana 10 para el período de Inducción y en la semana 52 para el período de Mantenimiento.
 - Tres criterios de valoración secundarios clave en el Período de Inducción: respuesta clínica (usando la puntuación de mayo de 3 componentes), mejora endoscópica y cicatrización de la mucosa, y los 6 criterios de valoración secundarios clave en el Período de Mantenimiento fueron: respuesta clínica (usando la puntuación de Mayo de 3 componentes), la mejora endoscópica, el mantenimiento de la remisión, la remisión sin corticosteroides, la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica duradera.
 - Resultados: Evaluó 457 pacientes que respondieron a Ozanimod durante la inducción, los cuales se volvieron a aleatorizar para recibir tratamiento de mantenimiento doble ciego: 230 con Ozanimod y 227 con placebo, de los cuales, el 80% y el 54,6% completaron el tratamiento respectivamente. Para el criterio principal de valoración, el 37% y el 18,5% de los pacientes de los grupos de ozanimod y placebo respectivamente, lograron la remisión clínica (diferencia, 18,6 % [IC del 95 %, 10,8-26,4]; P<0,0001). Todos los criterios de valoración secundarios clave fueron estadísticamente significativos para Ozanimod frente a placebo (p<0,005 para todos). Además, una proporción significativamente mayor de

pacientes logró la remisión histológica con Ozanimod (definida como Geboes <2, 33,5% frente a 16,3%; Geboes ≤3,1, 49,1% frente a 26,4%; Geboes ≤1,1, 42,2% frente a 22,5% para Ozanimod frente a placebo, respectivamente; P<0,001 para todos). En pacientes con exposición previa a antiTNF, las proporciones de pacientes que lograron remisión clínica (28,9% frente a 10,1%) y respuesta clínica (55,3% frente a 24,6%) fueron mayores para Ozanimod frente a placebo (P < 0,001 para ambos). Los eventos adversos más comunes para los pacientes que recibieron Ozanimod frente a placebo, respectivamente, fueron aumentos en la alanina aminotransferasa (4,8% frente a 0,4%) y dolor de cabeza (3,5% frente a 0,4%). El evento adverso grave más frecuente fue la exacerbación de la CU (0,4% frente a 4,0%). Este estudio permitió concluir que el uso de Ozanimod durante un máximo de 52 semanas en pacientes con CU activa de moderada a grave mostró beneficios en los criterios de valoración clínicos, endoscópicos, histológicos y de curación de la mucosa. Un número significativamente mayor de pacientes logró la remisión clínica e histológica con la terapia de mantenimiento con Ozanimod en comparación con el placebo. No se observaron nuevas señales de alarma en cuanto a seguridad.

- **OLE True North (RPC01-3102) de extensión abierto (OLE por sus siglas en inglés Open Label Extention) y multicéntrico comparado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de ozanimod como terapia para la colitis ulcerativa de moderada a grave. El cual se encuentra en curso.**
 - Únicamente los sujetos que habían participado previamente en el estudio True North (RPC01-3101) o completado al menos 1 año del período abierto del estudio RPC01-202 y cumplieron con los criterios de inclusión participaron en este ensayo. La exposición media al fármaco del estudio en general (incluido el estudio principal) fue de 1,75 años, con una exposición máxima de 4,6 años.
 - Resultados: En general, la eficacia a largo plazo de ozanimod 0,92 mg se mantuvo en las semanas OLE 94 y 142 para la remisión clínica (49,4% y 41,5%, respectivamente), respuesta clínica (82,6% y 80,4%, respectivamente), mejoría endoscópica (56,6% y 47,6%, respectivamente) y remisión sin corticoides (48,1% y 35,8%, respectivamente).

Con base en la información anterior la Sala solicita al interesado explicar:

Por qué no se utilizó un grupo control activo en el estudio fase 3 (True North (RPC01-3101)).

Explique la alta frecuencia de interrupción de tratamiento en el estudio True North (RPC01-3101).

Explique si las diferencias encontradas en los desenlaces principales, especialmente en los relacionados con calidad de vida, superan la mínima diferencia clínicamente importante.

Explique por qué se excluyeron pacientes con cirugía abdominal.

En cuanto a la solicitud de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala remite al interesado al Acta 09 de 2022 SEMNNIMB, Numeral 3.1.1.2 y de acuerdo al párrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 no se considera nueva entidad química indicaciones o segundas indicaciones, en este caso colitis ulcerativa, en consecuencia la declaración de nueva entidad química con protección de datos no aplica.

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

3.1.1.3. NURTEC® ODT

Expediente : 20236928
Radicado : 20221197583
Fecha : 2/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación no modificada contiene sulfato de Rimegepant, equivalente a 75 mg de Rimegepant.

Forma farmacéutica: Tableta de desintegración oral

Indicaciones:

NURTEC® ODT está indicado para el:

Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos;
Tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea, en menos del 1% de los pacientes tratados con rimegepant en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad, incluida la hipersensibilidad grave, pueden ocurrir días después de la administración. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir la administración de rimegepant e iniciar el tratamiento adecuado.

No se recomienda NURTEC® ODT:

En pacientes con insuficiencia hepática grave;
En pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min) ;
En uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4;
En uso concomitante con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

Cefalea por uso excesivo de medicación (CUEM)

El uso excesivo de cualquier tipo de medicamento para las cefaleas puede empeorarlas. Si se presenta o se sospecha esta situación, se debe acudir al médico e interrumpir el tratamiento. Se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan cefaleas frecuentes o diarias a pesar (o a causa) del uso habitual de medicamentos para la cefalea aguda.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos relativos al uso de rimegepant en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales demuestran que rimegepant no es embriocida, y no se ha observado ningún potencial teratogénico en exposiciones clínicamente relevantes. Solo se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario (disminución del peso corporal del feto y aumento de las alteraciones del esqueleto en ratas) a niveles de exposición asociados a toxicidad materna (aproximadamente 200 veces superiores a las exposiciones clínicas) tras la administración de rimegepant durante la gestación. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de NURTEC® ODT durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio realizado en un solo centro con 12 mujeres en periodo de lactancia tratadas con una dosis única de 75 mg de rimegepant, se observaron concentraciones mínimas de rimegepant en la leche materna. El porcentaje relativo de una dosis materna que se estima que llega al lactante es inferior al 1%. No hay datos sobre los efectos en la producción de leche. Se deben tener en cuenta los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la

salud, así como la necesidad clínica de la madre de utilizar NURTEC® ODT y cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a rimegepant o a la enfermedad materna subyacente.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron ningún efecto clínicamente relevante sobre la fertilidad femenina o masculina

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fueron las náuseas en el tratamiento agudo (1,2%) y en la profilaxis de la migraña (1,4%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada.

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea intensa, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con el sistema de clasificación de órganos de MedDRA en la Tabla 1. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción farmacológica se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Tratamiento agudo		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, incluidas disnea y erupción cutánea grave	Poco Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
Profilaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Seguridad a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo de rimegepant en dos extensiones abiertas de un año de duración; 1662 pacientes recibieron rimegepant durante al menos 6 meses y 740 recibieron rimegepant durante 12 meses para el tratamiento agudo o profiláctico.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones de hipersensibilidad

La hipersensibilidad, incluidas la disnea y la erupción cutánea grave, se produjo en menos del 1% de los pacientes tratados en los estudios clínicos. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir días después de la administración, y se han observado casos de hipersensibilidad grave retardada.

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.

Interacciones:

Rimegepant es un sustrato del CYP3A4 y de los transportadores de eflujo de glicoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Inhibidores del CYP3A4

Los inhibidores del CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de rimegepant con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol, ritonavir). La administración concomitante de rimegepant con itraconazol produjo un aumento significativo de la exposición de rimegepant (4 veces el ABC y 1,5 veces la $C_{máx}$).

La administración concomitante de rimegepant con medicamentos que inhiben moderadamente el CYP3A4 (p. ej., diltiazem, eritromicina, fluconazol) puede aumentar la exposición a rimegepant. La administración concomitante de rimegepant con fluconazol dio lugar a un aumento de la exposición de rimegepant (1,8 veces el ABC) sin efecto relevante en la $C_{máx}$. Se debe evitar administrar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., fluconazol).

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas de rimegepant. No se recomienda la administración concomitante de NURTEC® ODT con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, hierba de san Juan [*Hypericum perforatum*]) o inductores moderados del CYP3A4 (p. ej., bosentán, efavirenz, modafinilo). El efecto de la inducción del CYP3A4 puede durar hasta 2 semanas tras la interrupción del inductor potente o moderado del CYP3A4. La administración concomitante de rimegepant con rifampicina dio lugar a una disminución significativa (el ABC se redujo en un 80% y la $C_{máx}$ en un 64%) de la exposición de rimegepant, lo que puede conllevar a la pérdida de eficacia.

Inhibidores exclusivos de la P-gp y la BCRP

Los inhibidores de los transportadores de eflujo P-gp y BCRP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rimegepant. Se debe evitar administrar otra dosis de NURTEC® ODT en las siguientes 48 horas cuando se administre de forma concomitante con inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo, quinidina). La administración concomitante de rimegepant con ciclosporina (un inhibidor potente de la P-gp y de la BCRP) o con quinidina (un inhibidor selectivo de la P-gp) dio lugar a un aumento significativo de magnitud similar a una exposición de rimegepant (aumento del ABC y C_{máx} en >50%, pero menor de dos veces).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CL_{cr} <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

Tratamiento agudo de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant, según sea necesario, una vez al día.

Profilaxis de la migraña

La dosis recomendada es de 75 mg de rimegepant cada dos días. La dosis máxima al día es de 75 mg de rimegepant.

NURTEC® ODT se puede tomar con o sin alimentos.

Medicamentos concomitantes

Se debe evitar otra dosis de rimegepant en las siguientes 48 horas cuando se administra concomitantemente con inhibidores moderados del CYP3A4.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con rimegepant en pacientes de 65 años o más es limitada. No es necesario ajustar la dosis, ya que la edad no afecta a la farmacocinética de rimegepant.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La insuficiencia renal grave dio lugar a un aumento de >2 veces en el ABC libre, pero a un aumento inferior al 50% en el ABC total. Se debe tener precaución durante el uso frecuente en pacientes con insuficiencia renal grave. No se ha estudiado rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis. Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con enfermedad renal terminal (CLcr <15 mL/min).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Las concentraciones plasmáticas (ABC libre) de rimegepant fueron significativamente mayores en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Se debe evitar el uso de rimegepant en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NURTEC® ODT en pacientes pediátricos (<18 años).

No se dispone de datos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma de administración

NURTEC® ODT se administra por vía oral.

La tableta de desintegración oral se debe colocar encima o debajo de la lengua. Se desintegra en la boca y se puede tomar sin líquidos.

Se debe aconsejar a los pacientes que abran el blíster con las manos secas y que consulten la sección 5.1 Cómo tomar este medicamento, para obtener las instrucciones completas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado 20221197583
- IPP allegado mediante radicado 20221197583

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, inclusión en normas farmacológicas, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto versión LL-PLD_Col_Rimegepant_SmPC_v25Abr2022_v1 allegados mediante radicado 20221197583 para el producto Nurtec® ODT, principio activo rimegepant tableta de desintegración oral 75 mg en las indicaciones: tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en adultos y tratamiento preventivo de la migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 crisis de migraña al mes.

Como soporte clínico presenta:

-Estudios preclínicos suficientes para dar paso a estudios clínicos, de los cuales se identifican dos potenciales riesgos: toxicidad hepática, teniendo en cuenta que otro análogo fue abandonado por ello y riesgos cardiovasculares que pueden estar relacionados con el mecanismo de acción.

-Diversos estudios fase 1 para evaluar tolerabilidad, seguridad, interacciones y aspectos cinéticos la mayoría en adultos sanos, 1 estudio en ancianos y otros estudios de interacciones y cinética en disfunción renal o hepática

-Estudio de seguridad, tolerabilidad y eficacia a largo plazo en el tratamiento agudo de la migraña NCT03266588 (BHV3000-201), para recibir el medicamento según necesidad

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o en días alternos más según necesidad, 52 semanas de duración, donde no surgieron señales de seguridad importantes.

-Estudio fase 2 de búsqueda de dosis NCT01430442 (CN170003) que incluyó 1026 pacientes con migraña moderada a severa distribuidos en 8 grupos para recibir una dosis de rimegepant en el rango de 10 a 600 mg, un grupo recibió sumatriptan 100 mg (109) y otro placebo (229). Se encontró ausencia de dolor a las 2 horas en 32.9% (28/85) a dosis de 150 mg; 31.4% (27/86) a dosis de 75 mg y 29.7% (33/111) a dosis de 300 mg de rimegepant y en 35% de los que recibieron sumatriptan 100 mg, con diferencias estadísticamente significativas vs placebo (15.3%); para la dosis de 600 mg (24.4%, 20/82) la diferencia no fue estadísticamente significativa vs placebo.

-Para la indicación en tratamiento agudo presenta tres estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo NCT03235479 (BHV3000-301), NCT03237845 (BHV3000-302), NCT03461757 (BHV3000-303) que en conjunto incluyeron 3507 pacientes con 2 a 8 episodios de migraña moderada a severa por mes, en quienes se evaluó la eficacia del medicamento para el manejo de un episodio agudo; en el análisis por intención de tratar modificado se encontró eficacia en las variables principales a las dos horas de administración del medicamento: ausencia del dolor en 20% de los que recibieron rimegepant versus 12% en los que recibieron placebo y ausencia del síntoma más molesto (náusea, fotofobia o fonofobia), 36% vs 27% respectivamente; los resultados son heterogéneos en cuanto al mantenimiento del efecto a las 24 y 48 horas. Como efectos adversos, se encontraron alteraciones gastrointestinales como náuseas y elevación de transaminasas, no se evidenciaron eventos cardiovasculares, que podrían estar asociados con el mecanismo de acción, pero estos estudios excluyeron pacientes con ciertos antecedentes cardiovasculares.

-Para la indicación tratamiento preventivo presenta como estudio clínico principal NCT03732638 (BHV3000-305) aleatorizado, doble ciego por 12 semanas y abierto por 52 semanas; incluyó pacientes con 4 a 18 episodios de migraña moderada a severa cada 4 semanas, 373 fueron asignados para recibir 75 mg de rimegepant cada dos días y 374 para recibir placebo, durante 12 semanas, para evaluar eficacia se analizaron 348 que recibieron rimegepant y 347 placebo. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el número de días con migraña en las semanas 9 a 12 de tratamiento (-4,3 en el grupo rimegepant vs -3,5 en el grupo placebo) comparados con el basal (10,1 días con migraña en 4 semanas en promedio de los dos grupos). Al finalizar el periodo abierto de 52 semanas, se mantuvo reducción respecto a medición basal en 7 días.

Con base en lo anterior, la Sala considera que evidencia con bajo riesgo de sesgo sugiere modesta eficacia a corto plazo (12 semanas) en las dos indicaciones dado que el seguimiento posterior a la semana 12 se realizó sin grupo control y no parece clara la relevancia clínica del efecto.

La Sala solicita al interesado explicar si el beneficio evidenciado en los estudios es mayor que la mínima diferencia de importancia clínica y presentar la evaluación del efecto sobre calidad de vida.

Así mismo, para las dos indicaciones la Sala solicita al interesado evidencia clínica con mayor tiempo de seguimiento y que incluya comparador activo, dado que la única comparación que presenta es rimegepant versus sumatriptan, cuyos resultados sugieren ligera superioridad de este último y que evalúe más de un episodio en el tratamiento de la migraña aguda.

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

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el NURTEC® ODT con principio activo rimegepant; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.1.4. ZEPZELCA

Expediente : 20210237
Radicado : 20211176496 / 20221211925
Fecha : 14/09/2022
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 4 mg de Lurbinectedin

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable.

Indicaciones:

Zepzelca está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basado a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. La continuidad para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o más estudios confirmatorios.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

ZEPZELCA puede causar mielosupresión. En estudios clínicos realizados en 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA, neutropenia Grado 3 o 4 ocurrió en 41 % de los pacientes, con una mediana de tiempo al inicio de 15 días y una mediana de duración de 7 días. Neutropenia febril ocurrió en 7 % de los pacientes. Sepsis ocurrió en 2 % de los pacientes y fue fatal en 1 % (todos los casos ocurrieron en pacientes con tumores sólidos además de SCLC). Trombocitopenia Grado 3 o 4 ocurrieron en 10 %, con una mediana de tiempo al inicio de 10 días y una mediana de duración de 7 días. Anemia Grado 3 o 4 ocurrieron en 17 % de los pacientes.

Administrar ZEPZELCA solo a pacientes con un recuento de neutrófilos basal de 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000/mm³. Monitorear los hemogramas, incluyendo recuento de neutrófilos y de plaquetas antes de cada administración.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o cualquier valor menor al límite inferior de lo normal, se recomienda el uso de G-CSF. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente ZEPZELCA basado en la severidad.

Hepatotoxicidad

ZEPZELCA puede causar hepatotoxicidad. En estudios clínicos realizados en 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA, se observaron aumentos Grado 3 de ALT y AST en 6 % y 3 % de los pacientes, respectivamente; y aumentos Grado 4 de ALT y AST se observaron en 0,4 % y 0,5 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo al inicio del

aumento Grado ≥ 3 en transaminasas fue 8 días (rango: 3 a 49), con una mediana de duración de 7 días.

Monitorear con análisis de función hepática antes de iniciar ZEPZELCA, periódicamente durante el tratamiento y cuando sea clínicamente indicado. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente ZEPZELCA basado en la severidad.

Toxicidad Embrio-fetal

Basado en datos en animales y su mecanismo de acción, ZEPZELCA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración intravenosa de una dosis única de lurbinectedina (aproximadamente 0,2 veces la dosis clínica de 3,2 mg/m²) a animales preñados durante el período de organogénesis causó 100 % de embrioletalidad en ratas. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo al feto.

Recomendar a las pacientes mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 6 meses después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Resumen del riesgo

En base a datos obtenidos en animales y a su mecanismo de acción, ZEPZELCA puede causar daño al feto cuando se administra en una mujer embarazada. No hay datos disponibles para informar sobre el riesgo del uso de ZEPZELCA en mujeres embarazadas. La administración intravenosa de una dosis única de lurbinectedina (aproximadamente 0,2 veces la dosis clínica de 3,2 mg/m²) en ratas preñadas durante el período de organogénesis causó embrioletalidad. Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto.

Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de

defecto de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad reproductiva, la administración de una dosis única de 0,6 mg/m² de lurbinedina (aproximadamente 0,2 veces de la dosis en humanos de 3,2 mg/m²) en ratas preñadas el día de gestación 10 provocó el 100 % de la pérdida post-implantación.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de lurbinedina en la leche humana o sus efectos en el lactante o en la producción de leche.

Debido al potencial de reacciones adversas serias de ZEPZELCA en niños en lactancia, recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ZEPZELCA y por 2 semanas después de la dosis final.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

ZEPZELCA puede causar embrioletalidad en dosis más bajas que la dosis humana de 3,2 mg/m².

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de mujeres en edad reproductiva antes de iniciar ZEPZELCA.

Anticoncepción

Mujeres

Recomendar a las pacientes mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Recomendar a los hombres con una pareja sexual mujer en edad reproductiva que utilice anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 4 meses después de la dosis final.

Uso pediátrico

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ZEPZELCA en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 105 pacientes con SCLC a los que se les administró ZEPZELCA en estudios clínicos, 37 (35%) pacientes tenían o eran mayores de 65 años de edad, mientras que 9 (9%) pacientes tenían o eran mayores de 75 años de edad. No se observó ninguna diferencia general en efectividad entre pacientes de o mayores de 65 años y pacientes más jóvenes.

Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas serias en pacientes ≥ 65 años de edad que en pacientes < 65 años de edad (49% vs. 26%, respectivamente). Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia en pacientes ≥ 65 años de edad se relacionaron con mielosupresión y consistieron de neutropenia febril (11%), neutropenia (11%), trombocitopenia (8%) y anemia (8%).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática moderada o severa (bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de lurbinectedina no se ha estudiado. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $> ULN$ o bilirrubina total de 1,0- 1,5 \times ULN y cualquier AST).

Reacciones adversas:

Mielodepresión

Hepatotoxicidad

Interacciones:

Efecto de otros Fármacos en ZEPZELCA

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

La co-administración con un inhibidor de CYP3A potente o moderado aumenta la exposición sistémica de lurbinectedina, lo que puede aumentar la incidencia y severidad de reacciones

adversas a ZEPZELCA. Evitar la co-administración de ZEPZELCA con inhibidores de CYP3A potentes o moderados. Si la co-administración de ZEPZELCA con un inhibidor moderado de CYP3A no se puede evitar, considerar reducción de la dosis de ZEPZELCA, si está clínicamente indicado.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La co-administración con un inductor potente de CYP3A disminuye la exposición sistémica de lurbinedina, lo que puede reducir la eficacia de ZEPZELCA. Evitar la co-administración de ZEPZELCA con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de ZEPZELCA es de 3,2 mg/m² por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 21 días hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Iniciar tratamiento con ZEPZELCA solo si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es al menos 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas es al menos 100.000/mm³.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendada por reacciones adversas se detallan en la Tabla 1. Discontinuar ZEPZELCA de manera permanente en pacientes que no pueden tolerar 2 mg/m² o que requieren un retraso de dosis mayor a dos semanas.

Tabla 1: Reducción de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosis total
Primera	2,6 mg/m ² cada 21 días
Segunda	2 mg/m ² cada 21 días

Las modificaciones de ZEPZELCA por reacciones adversas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Neutropenia ^b	Grado 4 o cualquier grado de neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 • Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida
	Grado 3 con hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que las plaquetas sean $\geq 100.000/mm^3$
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida
Hepatotoxicidad	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 • Reanudar la administración de ZEPZELCA con la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 • Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006629 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 numeral 3.1.1.12 SEMNNIMB, con el fin

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión ZEP_LUR_4mg_PI_COL_USPI06/2020_Jun2021.001 allegado mediante radicado No. 20211176496
- Información para prescribir versión ZEP_LUR_4mg_PI_COL_USPI06/2020_Jun2021.001 allegado mediante radicado No. 20211176496
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra

que el interesado presenta respuesta Auto No. 2022006629 emitido mediante Acta No. 21 de 2021 numeral 3.1.1.12 SEMNNIMB para el producto ZEPZELCA, principio activo Lurbinedin 4 mg polvo para solución inyectable en la indicación "...para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino...", en el que se requirió información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre relacionada con las limitaciones de calidad y alto riesgo de sesgo del estudio principal, que no tuvo grupo control y hace comparaciones indirectas. En su respuesta, el interesado no allega información de estudios clínicos adicionales y argumenta que con la información presentada fue aprobado en otras agencias y que se encuentra en desarrollo el estudio confirmatorio fase III C008 (LAGOON NCT05153239). La Sala considera que no se resuelven las inquietudes con respecto a la eficacia ni a la seguridad y recomienda negar la solicitud del interesado a la espera de resultados maduros del estudio fase III en curso.

3.1.1.5. CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210314
Radicado : 20211177614 / 20221213974
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).

- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas, o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC). Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Acontecimientos tromboticos, incluida la embolia pulmonar

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib (ver sección 4.8). Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido

sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un RAN $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<10 \text{ g/dl}$. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores

abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Información sobre excipientes

Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Tabla de reacciones adversas

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años- paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg (023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos

			venosos, incluida la embolia pulmonar ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfocinasa > 5 × ULN ^e	

- Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
- Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
- Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
- Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.
- Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudio controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1.23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de

extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos

de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Acontecimientos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0.08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de ≥ 65 años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas $\text{NM} < 75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0.56 por cada

100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes ≥ 65 años.

Aumento de los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times$ UNL) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospecha 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 Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H₂, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la

dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC_{inf} y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán.

No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetina, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S-mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma concomitante con abrocitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.

- Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$.

Interrupción de la dosis

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh) Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Pacientes de edad avanzada

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) (ver sección 5.3), se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006970 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en SmpC versión Sep. 2022 allegado mediante radicado 20221213974
- Información para prescribir basado en SmpC versión Sep. 2022 allegado mediante radicado 20221213974

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta con radicado 20221213974 al Auto No. 2022006970 emitido mediante Acta No. 02 de 2022 numeral 3.1.1.4, solicita evaluación farmacológica para CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS cuyo principio activo es Abrocitinib tabletas recubiertas en la indicación "...tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave, en adultos que son candidatos a un tratamiento sistémico", por medio del cual se le requirió información clínica adicional en el grupo etario de 12 a 18 años, mayor tiempo de seguimiento y justificación de la Declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002. El interesado no presenta información clínica adicional y argumenta que la evidencia disponible no señala riesgos en el grupo etario de 12 a 18 años, sin embargo, decide limitar la indicación para adultos. Presenta información de mayor tiempo de seguimiento del estudio B7451015, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad y se mantiene el efecto terapéutico.

A pesar de la similaridad estructural y farmacodinámica de abrocitinib con otros inhibidores de Janus quinasa, la Sala encuentra que la protección de datos para baricitinib vence el 30 de septiembre de 2024, por tanto, recomienda la protección de datos según lo establecido en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dermatitis Atópica: Abrocitinib está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones sistémicas graves activas, incluida la tuberculosis (TB).
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con abrocitinib. Las infecciones graves más frecuentes en los estudios clínicos fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con infección sistémica grave y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de abrocitinib en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que hayan sido expuestos a la TB
- con antecedentes de una infección seria u oportunista
- que hayan residido o viajado a zonas de TB endémica o micosis endémicas,
o
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que por si presentan signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que presenta una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a pruebas de diagnóstico completas inmediatamente y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano adecuado. Se debe vigilar estrechamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si el paciente no responde al tratamiento habitual.

Tuberculosis

La tuberculosis fue observada en los estudios clínicos con abrocitinib. Los pacientes se deben someter a pruebas de tamizaje de TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar el tamizaje anual en pacientes en zonas muy endémicas de TB. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente previa no tratada, se debe iniciar el tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se notificó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes que fueron tratados con 200mg, pacientes de 65 años de edad y mayores, con historia médica de herpes zóster con RAL $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ antes del evento y en pacientes que padecían dermatitis atópica grave al inicio del estudio. Si un paciente presenta una infección por herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que remita la infección.

El tamizado de hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Los pacientes con indicios de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C) fueron excluidos de los estudios clínicos. Se analizó el ADN del virus de la hepatitis B (VHB) en los pacientes que dieron negativo para el antígeno de superficie del VHB, positivo para anticuerpos frente al núcleo del VHB y positivo para anticuerpos frente a la superficie del VHB. Se excluyeron los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LIC) Pacientes que tenían ADN del VHB negativo o por debajo de LIC pudieron iniciar el tratamiento; a estos pacientes se les vigiló el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben abrocitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos durante el tratamiento o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Acontecimientos trombóticos, incluida la embolia pulmonar

Se han notificado casos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que han recibido abrocitinib (ver sección 4.8). Abrocitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a

considerar para determinar el riesgo del paciente de TVP/EP incluyen: edad avanzada, obesidad, antecedentes médicos de TVP/EP, trastorno protrombótico, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento hormonal sustitutivo y pacientes que han sido sometidos a una cirugía mayor o inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe suspender el tratamiento y evaluar inmediatamente a los pacientes, y después administrar un tratamiento adecuado.

Neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma)

En los estudios clínicos con abrocitinib se observaron neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM). Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y la aparición de neoplasias malignas. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con abrocitinib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM tratado con éxito o cáncer de cuello uterino in situ o cuando se considere continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda un examen cutáneo periódico para los pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel.

Anomalías hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmados en menos del 0,5% de los pacientes en los ensayos clínicos. No se debe iniciar tratamiento con abrocitinib en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un RAN $<1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <10 g/dl. Se debe vigilar el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual del paciente (ver Tabla 1).

Lípidos

Se ha notificado aumento, dependiente de la dosis en los parámetros lipídicos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Se deben evaluar los parámetros lipídicos aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente (ver Tabla 1). No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros lipídicos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se debe vigilar y tratar a los pacientes con parámetros lipídicos anómalos según las guías clínicas, dados los riesgos cardiovasculares asociados con hiperlipidemia. En pacientes con una gran carga de factores de riesgo cardiovascular, se deben considerar los riesgos y beneficios de abrocitinib en comparación con otros tratamientos disponibles para la dermatitis atópica. Si se elige abrocitinib, los

tratamientos para el manejo de las concentraciones de lípidos se deben llevar a cabo según las guías clínicas.

Pacientes de edad avanzada

El perfil de seguridad observado en pacientes de edad avanzada fue similar al de la población adulta con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de 65 años y mayores abandonaron los estudios clínicos y tenían más probabilidades de sufrir reacciones adversas graves en comparación con los pacientes más jóvenes; los pacientes de 65 años y mayores tenían más probabilidades de presentar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de infección por herpes zóster en pacientes de 65 años y mayores fue mayor que la de los pacientes más jóvenes. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Afecciones por inmunosupresión o medicamentos inmunosupresores

Los pacientes con trastornos de inmunodeficiencia o un familiar de primer grado con una inmunodeficiencia hereditaria fueron excluidos de los estudios clínicos y no se dispone de información sobre estos pacientes.

No se ha estudiado la combinación con inmunomoduladores biológicos, inmunosupresores potentes como, por ejemplo, la ciclosporina u otros inhibidores de la Janus cinasa (JAK). No se recomienda su uso concomitante con abrocitinib, ya que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Información sobre excipientes

Lactosa Monohidrato

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa total o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, es esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones notificadas con más frecuencia son náusea (15,1%), cefalea (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas graves más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Tabla de reacciones adversas

Se trató a un total de 3582 pacientes con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica. Entre ellos, 2784 pacientes (que representan 3006 años- paciente de exposición) fueron tratados con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg (023 pacientes) o 200 mg (1761 pacientes). Hubo 1451 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de abrocitinib en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Acontecimientos trombóticos
			venosos, incluida la embolia pulmonar ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastria	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatin fosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
d. Los acontecimientos trombóticos incluyen trombosis venosa profunda.
e. Incluye los cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que notificaron

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fue: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los acontecimientos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. La mayoría de las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster (0,61 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 100 mg y 1,23 por cada 100 años-paciente en el grupo de abrocitinib 200 mg), la mayoría de los cuales fueron infecciones cutáneas multidermatómicas no serias. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes tratados con abrocitinib 200 mg (4,83 por 100 años-paciente) fue superior a la de los pacientes tratados con 100 mg (2,39 por 100 años-paciente). Las tasas de incidencia de herpes zóster también fueron más altas para pacientes de 65 años o más (HR 3,68), pacientes con antecedentes médicos de herpes zóster (HR 3,61), pacientes con dermatitis atópica grave al inicio (HR 1,28) y un ALC confirmado de $< 1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ previo al evento de herpes zóster (HR 1,84).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 1,81 por cada 100 años-paciente en pacientes tratados con placebo, 3,32 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 100 mg y 1,12 por 100 años-paciente en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones graves fue de 2,43 por 100 años-paciente en los tratados con 100 mg y de 2,46 por cada 100 años-paciente en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones graves notificadas con más frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Acontecimientos tromboticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo,

la tasa de EP fue de 0,17 por 100 años-paciente para 200 mg y de 0,08 por 100 años-paciente para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,11 por 100 años-paciente en el grupo con 200 mg y de 0 por 100 años-paciente en el grupo de 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución en el recuento de plaquetas, relacionada con la dosis. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron al cabo de 4 semanas, después de

las cuales el recuento de plaquetas regreso al valor inicial a pesar del tratamiento continuado. Se notificaron recuentos de plaquetas confirmados de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa recuentos de plaquetas confirmadas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0.17 por cada 100 años-paciente para 200 mg y 0 por cada 100 años-paciente para 100mg, la mayoría ocurrieron en la Semana 4. Los pacientes de ≥ 65 años de edad o más presentaron una tasa mayor de un recuento de plaquetas $\text{NM}<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes tratados en estudios clínicos con regímenes de dosificación consistentes de abrocitinib 100 mg o 200 mg, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se notificó la tasa de RAL confirmados de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ fue de 0.56 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0 por cada 100 años-paciente de los pacientes tratados con 100 mg, la tasa más alta fue observada en pacientes ≥ 65 años.

Aumento de los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) en relación con placebo en la semana 4, que permaneció elevado hasta la visita final en el período de

tratamiento. No hubo cambios significativos en la relación LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos relacionados con hiperlipidemia ocurrieron en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib 100 mg, en el 0,6% de los tratados con 200 mg y el 0% de los pacientes con placebo.

Elevaciones en la creatinfosfocinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjeron aumentos significativos en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y el 3,8% de los

pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio como resultado la suspensión del tratamiento.

Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se notificaron náuseas en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. La suspensión del tratamiento debido a náuseas ocurrió en el 0,4% de los pacientes tratados con abrocitinib. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó náuseas en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de las náuseas fue de 15 días. La mayoría de los casos eran de gravedad leve a moderada.

Población pediátrica

Un total de 635 pacientes adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) fueron tratados con abrocitinib en los estudios clínicos de dermatitis atópica, lo que representa una exposición de 425,9 años-paciente. El perfil de seguridad observado en adolescentes en los estudios clínicos de dermatitis atópica fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospecha 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 Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida por las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen estas enzimas y transportador OAT3.

Administración concomitante con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando se administraron 100 mg de abrocitinib de forma concomitante con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 y moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 y del CYP3A), el grado de exposición de la fracción activa de abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con la administración en monoterapia.

Administración concomitante con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de 200 mg de abrocitinib después de dosis múltiples con rifampicina (un potente inductor de las enzimas CYP), dio como resultado una reducción de la exposición de la fracción activa de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración concomitante con inhibidores del OAT3

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición a la fracción activa de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Administración concomitante con medicamentos que aumentan el pH gástrico

Cuando se administró abrocitinib 200 mg de forma concomitante con famotidina 40 mg, un antagonista del receptor H₂, la exposición a la fracción activa de abrocitinib disminuyó en aproximadamente un 35%. El efecto de elevar el pH gástrico con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol) sobre la farmacocinética de abrocitinib no ha sido estudiado, aunque puede ser similar a la observada con famotidina. Se debe considerar la dosis diaria más alta de 200 mg para pacientes tratados de forma concomitante con productos que aumentan el pH gástrico, ya que pueden reducir la eficacia de abrocitinib.

Posibilidad de que abrocitinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de abrocitinib en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (por ejemplo, etinilestradiol/levonorgestrel).

In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración concomitante de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de abrocitinib 200 mg, aumentó el ABC_{inf} y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente, comparada con la administración en monoterapia. Se debe tener precaución con el uso concomitante de abrocitinib con dabigatrán.

No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de otros sustratos de la P-gp.

Se debe tener precaución con los niveles de sustratos de la P-gp con un índice terapéutico estrecho como, por ejemplo, digoxina, ya que pueden aumentar sus niveles.

In vitro, abrocitinib es un inductor del CYP2B6 y CYP1A2, y un inductor e inhibidor de las enzimas CYP2C19. No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con sustratos del CYP2B6, CYP1A2 y CYP2C19. La exposición de los medicamentos

metabolizados por el CYP2B6 (por ejemplo, bupropión y efavirenz) y el CYP1A2 (por ejemplo, alosetrón, duloxetina, ramelteón y tizanidina) puede disminuir y los metabolizados por el CYP2C19 (por ejemplo, S- mefenitoína) pueden aumentar inicialmente y luego disminuir, cuando se utilizan de forma concomitante con abrocitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 200 mg una vez al día.

- Se recomienda una dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes

≥65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg.

- Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. Para el mantenimiento, se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis máxima diaria es de 200 mg.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos con medicamentos tópicos para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de mejoría terapéutica después de 24 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Hemograma completo incluyendo recuento de plaquetas, recuento absoluto de linfocitos (RAL), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y hemoglobina (Hb).	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según la atención habitual al paciente.	Plaquetas: se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor. Se debe suspender el tratamiento si los valores se mantienen.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si el RAN es $< 1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $< 8 \text{ g/dl}$ y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente según el riesgo de enfermedad cardiovascular del paciente y las guías clínicas para la hiperlipidemia.	Se debe vigilar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para la hiperlipidemia.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $< 150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1.2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$.

Interrupción de la dosis

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si un paciente presenta una infección grave, sepsis o una infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento para tratar las anomalías en los parámetros analíticos tal y como se describe en la Tabla 1.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (por ejemplo, fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), se debe reducir la dosis recomendada de CIBINQO® a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

En pacientes que reciben agentes reductores del ácido (p. ej., antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2), se debe considerar una dosis de 200 mg de abrocitinib una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 60 a <90 mL/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a <60 mL/min), la dosis recomendada de abrocitinib se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 mL/min), la dosis inicial recomendada es de 50 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg.

No se ha estudiado abrocitinib en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) en tratamiento renal sustitutivo.

Insuficiencia hepática

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh) o moderada (Clase B de Child Pugh) Abrocitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh).

Pacientes de edad avanzada

La dosis de inicio recomendada para pacientes de 65 años o mayores es de 100 mg una vez al día.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

Cibinqo ha sido estudiado en adolescentes de 12 a < 18 años de edad. Sin embargo, a causa de los hallazgos óseos en ratas jóvenes (comparable a una edad de 3 meses en humanos) (ver sección 5.3), se necesitan datos adicionales a largo plazo en adolescentes en crecimiento para determinar que los beneficios superan los riesgos.

Método de administración

Este medicamento se debe tomar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

En pacientes que experimenten náusea, la ingesta de comprimidos con alimentos puede mejorar las náuseas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0N10

Inserto e Información para prescribir deben ajustarse al presente concepto

Aprobado PGR versión 0.2 del producto CIBINQO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

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

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto **CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS** cuyo principio activo es **Abrocitinib**; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.1.6. VERQUVO® 2.5 MG TABLETAS

Expediente : 20198632
Radicado : 20211041276/ 20221051551/ 20221143852/ 20221143762
Fecha : 14/07/2022
Interesado : Bayer AG

Composición:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardiaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio

reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la Insuficiencia cardiaca.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardiaca, así que no se RECOMIENDA debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática

Reacciones adversas:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardiaca crónica sintomática y fracción

de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardiaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardiaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.

Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.

En el caso de pacientes que no puedan deglutir tabletas enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017300 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegado mediante radicado No. 20221143852
- Información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegada mediante radicado No. 20221143852

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo® debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión

ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se RECOMIENDA debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Clase de órganos y sistemas		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Nauseas Dispepsia Vómitos

		Enfermedad por reflujo gastroesofágico
--	--	--

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardiaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.

Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.

En el caso de pacientes que no puedan deglutir tabletas enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha

estudiado en pacientes con $TFGe < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N70, la Sala recomienda modificar la redacción de esta norma: “Se acepta para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01.1 del 20 ABR 2020b y la información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegados mediante radicado No. 20221142679.

Finalmente, en relación con la protección del Decreto 2085 de 2002, la Sala encuentra que el interesado no controvierte de manera satisfactoria el concepto de la Sala en cuanto a que Vericiguat y Riociguat son similares, el interesado no demuestra que las diferencias químicas tengan implicaciones más allá de los aspectos farmacocinéticos; la Sala ratifica la similaridad entre las dos moléculas y recomienda negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos.

Los aspectos de calidad se especificarán en el Acto administrativo.

Aprobado PGR versión 1.0 del producto VERQUVO. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar al grupo de Farmacovigilancia, como anexo al expediente, el último PSUR disponible seis meses después de su comercialización en Colombia, con información del análisis del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con la frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto.

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

Adicionalmente, que de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto VERQUVO® 2.5 MG TABLETAS con principio activo Vericiguat; donde existe identidad de producto,

modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.1.7. VERQUVO® 10 MG TABLETAS

Expediente : 20199360
Radicado : 20211051210 / 20221052656 / 20221143859
Fecha : 14/07/2022
Interesado : Bayer AG

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

VERQUVO® (vericiguat) está indicado para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización por Insuficiencia cardiaca (IC), tras un evento de empeoramiento de la IC, en

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adultos con IC crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%), en combinación con otros tratamientos para la IC.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica

sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con

VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

MedDRA Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos
		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021017302 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01.1 del 20 de abril 2020b allegada mediante radicado No. 20221143859
- Información para prescribir versión 01.1 del 20 de abril 2020b allegada mediante radicado No. 20221143859

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Verquvo® (vericiguat) está indicado para el tratamiento de adultos con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección reducida (<40%) que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Verquvo® debe administrarse en combinación con otros tratamientos para la Insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como el riociguat.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión sintomática

VERQUVO® puede causar hipotensión sintomática. En el estudio clínico VICTORIA, los eventos adversos que el investigador evaluó como eventos de hipotensión sintomática fueron reportados en el 9.1% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 7.9% de los pacientes tratados con placebo, y fueron considerados graves en el 1.2% de los pacientes tratados con VERQUVO® y en el 1.5% de los pacientes tratados con placebo. VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o con hipotensión sintomática al inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta la posibilidad de que se produzca hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia, obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, hipotensión ortostática, distonía neurovegetativa, antecedentes de hipotensión o tratamiento concomitante con antihipertensivos o nitratos orgánicos. Si se produce hipotensión sintomática, considere la posibilidad de ajustar la dosis de diuréticos y tratar otras causas de la hipotensión (por ejemplo, la hipovolemia). Si la hipotensión sintomática persiste a pesar de dichas medidas, se debe considerar la posibilidad de reducir temporalmente la dosis o interrumpir VERQUVO®.

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con falla cardíaca, así que no se recomienda debido al posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

VERQUVO® fue evaluado en VICTORIA, un estudio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, en pacientes adultos con Insuficiencia cardíaca crónica sintomática y fracción de eyección inferior al 45% tras un evento de empeoramiento de la Insuficiencia cardíaca; dicho estudio incluyó un total de 2,519 pacientes tratados con VERQUVO® (hasta 10 mg una vez al día) y 2,515 pacientes tratados con el placebo correspondiente. La duración media de la exposición a VERQUVO® fue de 1 año, mientras que la duración máxima fue de 2.6 años. En la Tabla 1, se enumeran las reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco en pacientes tratados con VERQUVO®, las cuales fueron mayores a las del placebo en VICTORIA por clase de órgano y sistemas (COS)

Las reacciones adversas a Vericiguat que se han reportado con base en estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente por clase de órganos y sistemas del MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), inusual ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy inusual ($< 1/10.000$).

MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Clase de órganos y sistemas		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso		Mareos

		Cefalea
Trastornos vasculares	Hipotensión	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dispepsia Vómitos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Interacciones:

Inhibidores de la PDE-5:

El uso concomitante de VERQUVO® e inhibidores de la PDE-5, como sildenafil, no se ha estudiado en pacientes con Insuficiencia cardíaca, por lo cual no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de hipotensión sintomática.

Otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble:

VERQUVO® está contraindicado en pacientes con uso concomitante de otros estimuladores de la guanilatociclasa soluble (GCs), como riociguat.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- La dosis inicial recomendada de VERQUVO® es de 2.5mg una vez al día, tomada con los alimentos.
- Duplicar la dosis de VERQUVO® aproximadamente cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento objetivo de 10mg una vez al día, según lo tolere el paciente.
- En el caso de pacientes que no puedan deglutir TABLETAS enteras, VERQUVO® puede triturarse y mezclarse con agua inmediatamente antes de su administración.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde en el mismo día de la dosis omitida. Los pacientes no deben tomar dos dosis de VERQUVO® durante el mismo día.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VERQUVO® en pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en el caso de pacientes geriátricos.

Enfermedad renal:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 15 mL/min/1.73m² (sin diálisis). VERQUVO® no se ha estudiado en pacientes con TFGe < 15 mL/min/1.73m² al inicio del tratamiento o en diálisis, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis de VERQUVO® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. VERQUVO® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa, así que no se recomienda para dichos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0.N70, la Sala recomienda modificar la redacción de esta norma: **“Se acepta para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca”**.

Los aspectos de calidad se especificarán en el Acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01.1 del 20 ABR 2020b y la información para prescribir Versión 01.1 del 20 ABR 2020b allegados mediante radicado No. 20221142679.

Aprobado PGR versión 1.0 del producto VERQUVO. De ser aprobada su comercialización, se solicita allegar al grupo de Farmacovigilancia, como anexo al expediente, el último PSUR disponible seis meses después de su comercialización en Colombia, con información del análisis del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con la frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto.

Finalmente, en relación con la protección del Decreto 2085 de 2002, la Sala encuentra que el interesado no controvierte de manera satisfactoria el concepto de la Sala en cuanto a que Vericigvat y Riocigvat son similares, el interesado no demuestra que las diferencias químicas tengan implicaciones más allá de los aspectos farmacocinéticos; la Sala ratifica la similitud entre las dos moléculas y recomienda negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos.

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

Adicionalmente, de conformidad con lo establecido en los artículos 209 de la Constitución Política; 3 y 4 de la Ley 489 de 1998; 3 numerales 1, 2, 4, 5, 11, 12 y 13; 5 numeral 4; y 6 numerales 2 y 3 de la Ley 1437 de 2011; tomando en consideración que el (la) usuario (a) ha presentado una solicitud reiterada sobre el producto VERQUVO® 10 MG TABLETAS con principio activo Vericiguat; donde existe identidad de producto, modalidad y titular entendemos que el deseo derivado de esta conducta, clara e inequívoca, es desistir de la primera solicitud.

Sin embargo, con el objeto de garantizar el debido proceso y la eficacia de la decisión, comedidamente le solicitamos aclarar expresamente cuál es la solicitud respecto de la cual se desiste, considerando que, en virtud del principio constitucional de legalidad, no se podrán aprobar dos solicitudes idénticas respecto del mismo producto, aunado al hecho que este tipo de prácticas agravan la situación de morosidad del Instituto, congestionando la actividad administrativa del Invima.

Al respecto, debe considerar el (la) usuario (a) que el Invima, en estricto cumplimiento de los principios rectores de la función administrativa, ha priorizado la implementación de acciones orientadas a la superación de la aludida situación de atraso en algunos trámites de su competencia; por ello, no puede el (la) interesado (a), so pretexto de anticipar la respuesta institucional, promover el estudio concomitante de solicitudes análogas, pues ello implica un abierto desconocimiento de sus deberes ante las autoridades, frustrando la eficacia de las acciones de mejora que se vienen implementando para resolver con mayor eficiencia y celeridad los trámites en turno.

Esta solicitud se hace en los términos del artículo 17 de la Ley 1437 de 2011 en concordancia con el artículo 34 de la normatividad ibidem; y su respuesta será analizada a la luz de esta normatividad so pena de aplicar las consecuencias en ella previstas y ante el silencio o incumplimiento del requerimiento, se entenderá desistido la segunda radicación.

3.1.1.8. LAXENOL 10 MG

Expediente : 20232008
Radicado : 20221136472
Fecha : 7/07/2022
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 10 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

Se ha informado que el dronabinol exacerba la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

Reacciones cognitivas adversas

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

Actividades peligrosas

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos,

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol.

Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo

de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

Embarazo

Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

Lactancia

Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol. Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden

compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia.

Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal*, náuseas*, vómitos*.

Sistema nervioso central: Mareos*, euforia*, reacción paranoide*, somnolencia*, pensamiento anormal*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de las cápsulas de dronabinol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción diseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej., Amiodarona, fluconazol) e

inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena. Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m², administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m² una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas.

El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m².

La dosis máxima es de 15 mg/m² por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a 2,5 mg una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.9. LAXENOL 5 MG

Expediente : 20233134
Radicado : 20221147328
Fecha : 19/07/2022
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 5 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

- Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA.
- Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al Dronabinol o al aceite de sésamo.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

Se ha informado que el dronabinol exacerba la manía, la depresión o la esquizofrenia. Los síntomas significativos del SNC siguieron a dosis orales de 0,4 mg / kg (28 mg por paciente de 70 kg) de dronabinol en estudios antieméticos.

Antes de iniciar el tratamiento con dronabinol, evaluar a los pacientes en busca de antecedentes de estas enfermedades. Evite el uso en pacientes con antecedentes psiquiátricos o, si no se puede evitar el medicamento, controle a los pacientes para detectar síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren durante el tratamiento. Además, evite el uso concomitante con otros medicamentos que estén asociados con efectos psiquiátricos similares.

Reacciones cognitivas adversas

El uso de dronabinol se ha asociado con deterioro cognitivo y estado mental alterado. Reduzca la dosis de dronabinol o suspenda el uso de dronabinol si se desarrollan signos o síntomas de

deterioro cognitivo. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neurológicos y psicoactivos del dronabinol.

Actividades peligrosas

Dronabinol puede causar y puede afectar las habilidades mentales y / o físicas requeridas para el desempeño de tareas peligrosas como conducir un vehículo de motor u operar maquinaria. El uso concomitante de otros medicamentos que causan mareos, confusión, sedación o somnolencia, como los depresores del SNC, puede aumentar este efecto (p. Ej., Barbitúricos, benzodiazepinas, etanol, litio, opioides, buspirona, escopolamina, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, otros agentes anticolinérgicos, relajantes). Informar a los pacientes que no deben operar vehículos de motor u otra maquinaria peligrosa hasta que estén razonablemente seguros de que dronabinol no los afecta de manera adversa.

Inestabilidad hemodinámica

Los pacientes pueden experimentar hipotensión ocasional, posible hipertensión, síncope o taquicardia mientras toman dronabinol.

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina, antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

Convulsiones

Se han notificado convulsiones y actividad similar a convulsiones en pacientes que reciben dronabinol.

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

Si ocurre una convulsión, aconseje a los pacientes que suspendan el dronabinol y comuníquese con un médico de inmediato.

Abuso de sustancias múltiples

Los pacientes con antecedentes de abuso o dependencia de sustancias, incluida la marihuana o el alcohol, también pueden tener más probabilidades de abusar del dronabinol.

Evalúe el riesgo de abuso o uso indebido de cada paciente antes de recetar dronabinol y controle a los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias durante el tratamiento con dronabinol para detectar el desarrollo de estos comportamientos o afecciones.

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

Pueden ocurrir náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con delta-9tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC), el ingrediente activo de dronabinol. En algunos

casos, estas reacciones adversas fueron graves (p. Ej., Deshidratación, anomalías electrolíticas) y requirieron una reducción de la dosis o la suspensión del fármaco. Los síntomas son similares al síndrome de hiperémesis cannabinoide (CHS), que se describe como eventos cíclicos de dolor abdominal, náuseas y vómitos en usuarios crónicos a largo plazo de productos delta-9-THC.

Debido a que es posible que los pacientes no reconozcan estos síntomas como anormales, es importante preguntar específicamente a los pacientes o a sus cuidadores sobre el desarrollo de un empeoramiento de las náuseas, vómitos o dolor abdominal durante el tratamiento con dronabinol. Considere reducir la dosis o suspender dronabinol si un paciente desarrolla náuseas, vómitos o dolor abdominal que empeoran durante el tratamiento.

Embarazo

Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha asociado con resultados fetales / neonatales adversos. Se han encontrado cannabinoides en la sangre del cordón umbilical de mujeres embarazadas que fuman cannabis. En estudios de reproducción animal, no se informó teratogenicidad en ratones a los que se les administró dronabinol hasta 30 veces la MRHD (dosis humana máxima recomendada) y hasta 5 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se informaron hallazgos similares en ratas preñadas a las que se les administró dronabinol hasta 5 a 20 veces la MRHD y 3 veces la MRHD para pacientes con SIDA y cáncer, respectivamente. Se observó una disminución del aumento de peso materno y del número de crías viables y un aumento de la mortalidad fetal y reabsorciones tempranas en ambas especies a dosis que indujeron toxicidad materna. En estudios publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de malformaciones congénitas, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20% respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Los estudios publicados sugieren que, durante el embarazo, el uso de cannabis, que incluye THC, ya sea con fines recreativos o medicinales, puede aumentar el riesgo de resultados adversos fetales / neonatales, incluida la restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, pequeño para gestacional edad, ingreso a la Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y muerte fetal. Por tanto, debe evitarse el consumo de cannabis durante el embarazo.

Se ha medido el Delta-9-THC en la sangre del cordón umbilical de algunos bebés cuyas madres informaron sobre el uso prenatal de cannabis, lo que sugiere que el dronabinol puede atravesar la placenta hasta el feto durante el embarazo. Se desconocen los efectos del delta-9-THC en el feto.

Lactancia

Resumen de riesgo

Para las madres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH. Debido al potencial de transmisión del VIH (en bebés VIH negativos) y reacciones adversas graves en un bebé amamantado, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo dronabinol. Para las madres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer, existen datos limitados sobre la presencia de dronabinol en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los efectos informados del cannabis inhalado transferido al

lactante que amamanta han sido inconsistentes e insuficientes para establecer una causalidad. Debido a los posibles efectos adversos de dronabinol en el lactante, aconseje a las mujeres con náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer que no amamenten durante el tratamiento con dronabinol y durante los 9 días posteriores a la última dosis.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de dronabinol en pacientes con SIDA y cáncer no incluyeron el número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos neuropsiquiátricos e hipotensores posturales del dronabinol.

Los pacientes de edad avanzada con demencia tienen un mayor riesgo de caídas como resultado de su enfermedad subyacente, que puede verse agravada por los efectos sobre el SNC de la somnolencia y los mareos asociados con el dronabinol. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y tomar precauciones contra caídas antes de iniciar la terapia con dronabinol. En los estudios de antieméticos, no se observaron diferencias en la eficacia en pacientes mayores de 55 años en comparación con pacientes más jóvenes.

En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de caídas, disminución de la función hepática, renal o cardíaca, aumento de la sensibilidad a los efectos psicoactivos y enfermedades concomitantes. u otra terapia con medicamentos.

Efecto del polimorfismo CYP2C9

Los datos publicados sugieren que el aclaramiento sistémico de dronabinol puede reducirse y las concentraciones pueden aumentar en presencia del polimorfismo genético CYP2C9. Se

recomienda la monitorización de reacciones adversas potencialmente aumentadas en pacientes que se sabe que son portadores de variantes genéticas asociadas con una función disminuida de CYP2C9.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación: Reacciones adversas neuropsiquiátricas

- Inestabilidad hemodinámica
- Convulsiones
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal paradójicos.

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios.

Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

Los pacientes que recibieron dronabinol, tanto en los ensayos clínicos antieméticos (24%) como en los estimulantes del apetito de dosis más bajas (8%), han informado de un "subidón" relacionado con la dosis de cannabinoides (risa fácil, euforia y mayor conciencia). Las experiencias adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes con SIDA durante los ensayos clínicos controlados con placebo involucraron al SNC y fueron notificadas por el 33% de los pacientes que recibieron dronabinol. Aproximadamente el 25% de los pacientes notificaron una reacción adversa del SNC durante las primeras 2 semanas y aproximadamente el 4% notificó dicha reacción cada semana durante las siguientes 6 semanas a partir de entonces.

Reacciones adversas comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia superior al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia. Sistema cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, vasodilatación/rubor facial. Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal*, náuseas*, vómitos*.

Sistema nervioso central: Mareos*, euforia*, reacción paranoide*, somnolencia*, pensamiento anormal*, amnesia, ansiedad / nerviosismo, ataxia, confusión, despersonalización, alucinaciones.

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

Las siguientes reacciones adversas se notificaron en ensayos clínicos con una incidencia menor o igual al 1%: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, dolor de cabeza, malestar

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

Sistema gastrointestinal: Diarrea, incontinencia fecal, anorexia, elevación de enzimas hepáticas.

Sistema musculoesquelético: Mialgias

Sistema nervioso central: Depresión, pesadillas, dificultades del habla, tinnitus.

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de las cápsulas de dronabinol. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Fatiga. Reacciones de hipersensibilidad: hinchazón de los labios, urticaria, erupción disseminada, lesiones orales, ardor de la piel, enrojecimiento, opresión de garganta.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: caída. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, desorientación, trastornos del movimiento, pérdida del conocimiento.

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

Pueden producirse efectos aditivos sobre el SNC (p. Ej., Mareos, confusión, sedación, somnolencia) cuando dronabinol se toma concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares sobre el sistema nervioso central, como los depresores del SNC.

Efectos cardíacos aditivos

Pueden ocurrir efectos cardíacos aditivos (por ejemplo, hipotensión, hipertensión, síncope, taquicardia) cuando se toma dronabinol concomitantemente con medicamentos que tienen efectos similares en el sistema cardiovascular.

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

El dronabinol es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 según estudios in vitro publicados. Los inhibidores de estas enzimas pueden aumentar, mientras que los inductores pueden disminuir, la exposición sistémica de dronabinol y / o su metabolito activo resultando en un aumento de reacciones adversas relacionadas con dronabinol o pérdida de eficacia de dronabinol.

Controle las reacciones adversas potencialmente aumentadas relacionadas con el dronabinol cuando se coadministra dronabinol con inhibidores de CYP2C9 (p. Ej., Amiodarona, fluconazol) e inhibidores de las enzimas CYP3A4 (p. Ej., Ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, eritromicina, jugo de toronja).

Fármacos con alto contenido de proteínas

El dronabinol se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, podría desplazar y aumentar la fracción libre de otros fármacos unidos a proteínas administrados concomitantemente.

Aunque este desplazamiento no se ha confirmado in vivo, vigile a los pacientes para detectar un aumento de las reacciones adversas a los fármacos de índice terapéutico estrecho que se unen en gran medida a proteínas (p. Ej., Warfarina, ciclosporina, anfotericina B) al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis de dronabinol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes adultos con sida

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para adultos de dronabinol es de 2,5 mg por vía oral dos veces al día, una hora antes del almuerzo y la cena.

En pacientes de edad avanzada o pacientes que no pueden tolerar 2,5 mg dos veces al día, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg una vez al día una hora antes de la cena o antes de acostarse para reducir el riesgo de síntomas del sistema nervioso central (SNC).

La dosificación más tarde en el día puede reducir la frecuencia de reacciones adversas del SNC. Las reacciones adversas del SNC están relacionadas con la dosis; por lo tanto, controle a los pacientes y reduzca la dosis según sea necesario. Si ocurren reacciones adversas del SNC como sensación de euforia, mareos, confusión y somnolencia, generalmente se resuelven en 1 a 3 días y generalmente no requieren reducción de la dosis. Si las reacciones adversas del SNC son graves o persistentes, reduzca la dosis a 2,5 mg por la noche o antes de acostarse.

Titulación de la dosis

Si se tolera y se desea un efecto terapéutico adicional, la dosis puede aumentarse gradualmente a 2,5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena.

Aumentar la dosis de dronabinol gradualmente para reducir la frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la dosis.

La mayoría de los pacientes responden a 2,5 mg dos veces al día, pero la dosis puede aumentarse a 5 mg una hora antes del almuerzo y 5 mg una hora antes de la cena, según se tolere para lograr un efecto terapéutico.

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes adultos que fracasaron con los antieméticos convencionales.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de dronabinol es de 5 mg/m², administrada por vía oral de 1 a 3 horas antes de la administración de la quimioterapia y luego cada 2 a 4 horas después de la quimioterapia, para un total de 4 a 6 dosis por día.

En pacientes de edad avanzada, considere iniciar dronabinol a 2,5 mg/m² una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de síntomas del SNC.

Administre la primera dosis en ayunas al menos 30 minutos antes de comer. Las dosis posteriores se pueden tomar independientemente de las comidas.

El momento de la dosificación en relación con las comidas debe mantenerse constante para cada ciclo de quimioterapia, una vez que se haya determinado la dosis a partir del proceso de titulación.

Titulación de la dosis

La dosis se puede ajustar a la respuesta clínica durante un ciclo de quimioterapia o ciclos posteriores, según la respuesta inicial, según se tolere para lograr un efecto clínico, en incrementos de 2,5 mg/m².

La dosis máxima es de 15 mg/m² por dosis de 4 a 6 dosis por día.

Las reacciones adversas están relacionadas con la dosis y los síntomas psiquiátricos aumentan significativamente con la dosis máxima.

Monitoree a los pacientes en busca de reacciones adversas y considere disminuir la dosis a 2,5 mg una vez al día 1 a 3 horas antes de la quimioterapia para reducir el riesgo de reacciones adversas del SNC.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ONDEXXYA®

Expediente : 20236109
Radicado : 20221188084
Fecha : 23/08/2022
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

- Cada vial contiene 200 mg de Andexanet Alfa

Forma farmacéutica: Polvo para solución para Infusión

Indicaciones:

ONDEXXYA® está indicado para pacientes tratados con inhibidores del FXa (apixabán y rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación debido a una hemorragia potencialmente mortal o no controlada.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Limitaciones de uso

ONDEXXYA® no ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de las hemorragias relacionadas con cualquier inhibidor del FXa que no sea apixabán y rivaroxabán, y no está indicado para ello.

Riesgos tromboembólicos e isquémicos

Se han notificado eventos trombóticos tras el tratamiento de pacientes con ONDEXXYA®. Los pacientes que están siendo tratados con inhibidores del FXa tienen estados de enfermedad

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

subyacente que los predisponen a eventos trombóticos. Para reducir este riesgo, se debe considerar la reanudación de la terapia anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado después de terminar el tratamiento.

Se evaluaron los riesgos tromboembólicos e isquémicos en 477 pacientes con hemorragia grave aguda asociada al uso de inhibidores del FXa que recibieron ONDEXXYA®. La mediana del tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento fue de 10 días, y se observó a los pacientes por estos eventos durante los 30 días siguientes a la Infusión de ONDEXXYA®. Un total de 50 de 477 pacientes (10.5%) experimentaron un evento trombótico. De los 477 pacientes que recibieron ONDEXXYA®, 326 (63.8%) recibieron alguna forma de reanticoagulación en los 30 días siguientes al tratamiento. De estos 326 sujetos, 18 recibieron anticoagulación en respuesta a un evento trombótico, mientras que 308 recibieron la anticoagulación como profiláctico. De estos 308 sujetos, 15 (4.9%) sufrieron un evento trombótico tras la reanudación de la anticoagulación. En los 169 de 477 pacientes que no recibieron anticoagulación como profiláctico, 35 (20.7%) tuvieron un evento trombótico.

Monitoree a los pacientes tratados con ONDEXXYA® para detectar signos y síntomas de eventos tromboembólicos arteriales y venosos, eventos isquémicos y paros cardíacos. Para reducir el riesgo tromboembólico, reanude la terapia anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado después del tratamiento con ONDEXXYA®.

No se ha evaluado la seguridad de ONDEXXYA® en pacientes que experimentaron eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada dentro de las 2 semanas anteriores al evento hemorrágico con riesgo de muerte que requirió tratamiento con ONDEXXYA®. Tampoco se ha evaluado la seguridad de ONDEXXYA® en pacientes que recibieron concentrados de complejo de protrombina, factor VIIa recombinante o productos sanguíneos enteros dentro de los 7 días anteriores al evento hemorrágico.

Uso de heparina tras la administración de ONDEXXYA®

ONDEXXYA® es una molécula señuelo del factor Xa capaz de unirse a la antitrombina III (ATIII) unida a la heparina y neutralizar el efecto anticoagulante de ésta. Debe evitarse el uso de heparina durante cirugías que requieran anticoagulación después de la administración de ONDEXXYA® para

la reversión de un inhibidor directo del FXa. En tales casos, debe considerarse el uso de una alternativa a la heparina, como un inhibidor directo de la trombina.

Curso temporal de la reversión de la actividad antiFXa

El curso temporal de la administración de ONDEXXYA® fue consistente entre los estudios de voluntarios sanos y el estudio ANNEXA-4 en pacientes con hemorragia. En comparación con la línea de base, hubo una disminución rápida y sustancial de la actividad anti-fXa correspondiente al bolo de ONDEXXYA®. Esta disminución se mantuvo hasta el final de la Infusión continua de ONDEXXYA®. La actividad anti-fXa volvió a los niveles de placebo aproximadamente 2 horas después de la finalización del bolo o de la Infusión continua.

Posteriormente, la actividad anti-FXa disminuyó a una velocidad similar a la del aclaramiento de los inhibidores del FXa.

Un total de 128 pacientes del estudio ANNEXA-4 estaban anticoagulados y tenían niveles de línea basal elevados de anti-FXa (> 150 ng/mL para apixabán > 300 ng/mL para rivaroxabán). Tras la administración de ONDEXXYA®, estos pacientes experimentaron una disminución de los niveles de actividad anti-FXa, con reducciones medianas del 96% para el rivaroxabán y del 92% para el apixabán.

Reacciones adversas:

Resumen general del perfil de seguridad

La seguridad de ONDEXXYA® se ha evaluado en ensayos clínicos que incluyeron 417 sujetos sanos a los que se les administró un inhibidor del FXa, así como en 477 pacientes en un estudio de Fase 3b/4 (ANNEXA-4), que presentaban una hemorragia grave aguda y estaban en tratamiento con un inhibidor del FXa (principalmente apixabán y rivaroxabán).

En estudios clínicos en sujetos sanos a los que se les administró un inhibidor del FXa y luego recibieron ONDEXXYA®, se notificó 1 evento adverso grave (nefrolitiasis) en el grupo tratado con ONDEXXYA® y ninguno en el grupo tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con ONDEXXYA® (195/417; 47%) y en el grupo tratado con placebo (68/156; 44%). Las reacciones adversas relacionadas con la Infusión se produjeron en el 10% (41/417) del grupo tratado con ONDEXXYA® y fueron el único tipo de reacción adversa que se produjo con una frecuencia superior al 1% que en el grupo de placebo. Estas reacciones se caracterizaron por una serie de síntomas, como rubor, sensación de calor, tos, disgeusia y disnea. Los síntomas fueron de leves a moderados.

En el estudio ANNEXA-4, 2 de 477 sujetos (0.4%) experimentaron una reacción relacionada con la Infusión, ninguna de las cuales fue evaluada como grave (1 moderada, 1 leve).

En la Tabla 3 figura la lista de reacciones adversas de los resultados del estudio de fase 3b/4 ANNEXA-4, que incluyó a 477 pacientes con hemorragia grave aguda tratados con ONDEXXYA®.

Reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) están organizadas por Clase de Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están ordenados por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de las reacciones adversas se definen como: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en pacientes con hemorragias que recibieron XXYA® (N=477)

Clase de Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Muy rara (< 1/10,000)
Trastornos del sistema nervioso		Infarto cerebral, Accidente cerebrovascular, Ictus isquémico	Ataque isquémico transitorio		
Trastornos cardíacos		Infarto agudo de miocardio, Infarto de miocardio	Paro cardíaco		
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda	Oclusión de la arteria ilíaca		

Clase de Órganos y Sistemas de MedDRA	Muy común (≥ 1/10)	Común (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco común (≥ 1/1,000 a < 1/100)	Rara (≥ 1/10,000 a < 1/1,000)	Muy rara (< 1/10,000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar			
Trastornos generales y condiciones administrativas del lugar		Pirexia			

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En el estudio ANNEXA-4, 50/477 (11%) pacientes experimentaron uno o más de los siguientes acontecimientos trombóticos: accidente cerebrovascular (22/50), trombosis venosa profunda (12/50), infarto de miocardio (9/50), embolia pulmonar (5/50) y ataque isquémico transitorio (2/50). La mediana de tiempo hasta el evento trombótico fue de 10 días. Diecinueve de los 50 pacientes con eventos trombóticos experimentaron el evento trombótico durante los primeros 3 días. De los 477 pacientes que recibieron ONDEXXYA®, 308 recibieron al menos una dosis de anticoagulación en los 30 días siguientes al tratamiento como profiláctico. De estos 308, 15 (5%) pacientes tuvieron un evento trombótico después de reanudar la anticoagulación; mientras que de los 169 pacientes que no recibieron anticoagulación como profiláctico, 35 (21%) tuvieron un evento trombótico.

No se observaron eventos trombóticos en 417 voluntarios sanos que recibieron inhibidores del FXa y fueron tratados con ONDEXXYA®.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa, excepto por la interacción prevista con los inhibidores del FXa. La farmacocinética de ONDEXXYA® no se vio afectada por los niveles en estado estacionario de apixabán, rivaroxabán.

Los datos in vitro sugieren la interacción de andexanet alfa con el complejo de heparina-antitrombina III (ATIII) y la neutralización del efecto anticoagulante de la heparina. Los datos posteriores a la comercialización sugieren que el uso de andexanet alfa antes de la cirugía con anticoagulación por heparina prevista podría causar falta de respuesta a la heparina.

Vía de administración: Vía Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

ONDEXXYA® se administra como un bolo intravenoso (IV) a una velocidad objetivo de aproximadamente 30 mg/min durante 15 minutos (dosis baja) o 30 minutos (dosis alta), seguido de la administración de una Infusión continua de 4 mg/min (dosis baja) u 8 mg/min (dosis alta) durante 120 minutos (ver Tabla 1).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de las dosis adicionales.

Tabla 1: ONDEXXYA® Régimen de dosificación

Dosis	Bolo IV inicial	Seguimiento Infusión IV	Número total de viales de 200 mg
Dosis baja	400 mg a una velocidad objetivo de 30 mg/min.	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5 (2 viales en bolo + 3 viales en Infusión)
Dosis alta	800 mg a una velocidad objetivo de 30 mg/min.	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9 (4 viales en bolo + 5 viales en Infusión)

Abreviatura: IV = intravenoso

Reversión de Apixabán, Rivaroxabán

La dosis recomendada de ONDEXXYA® se basa en el inhibidor del FXa específico, la dosis del inhibidor de FXa y el tiempo transcurrido desde la última dosis del inhibidor del FXa (ver Tabla 2).

Tabla 2: Resumen de la reversión de la dosis de Apixabán, Rivaroxabán

Inhibidor del FXa	Inhibidor del FXa última dosis	< 8 horas o desconocido	≥ 8 horas
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 10 mg or desconocido	Dosis alta	
Apixabán	≤ 5 mg	Dosis baja	
	> 5 mg or desconocido	Dosis alta	

Reinicio de la terapia antitrombótica

Los pacientes tratados con inhibidores del FXa tienen estados de enfermedad subyacentes que los predisponen a eventos tromboembólicos. La reversión de la terapia con inhibidores del FXa expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, debe considerarse la reanudación de la terapia anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes adultos mayores (mayores de 65 años). De los 477 sujetos del estudio ANNEXA-4 de ONDEXXYA®, 431 (90%) tenían 65 años o más, y 315 (66%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas notificadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal en los niveles de exposición a ONDEXXYA®. Basándose en los datos existentes sobre el aclaramiento, no se recomienda un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ONDEXXYA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ONDEXXYA® en niños y adolescentes.

Método de administración

Sólo para uso intravenoso (IV).

Una vez reconstituido un número adecuado de viales de ONDEXXYA®, la solución reconstituida (10 mg/mL) sin dilución adicional se transfiere a jeringas estériles de gran volumen en caso de que se utilice una bomba de jeringa para la administración o a bolsas IV vacías adecuadas compuestas de material de poliolefina (PO) o cloruro de polivinilo (PVC) (ver sección 6.6). Antes de la administración por Infusión IV, debe utilizarse un filtro de polietersulfona (PES) en línea de 0.2 o 0.22 micras o un filtro equivalente de baja unión a proteínas.

ONDEXXYA® se administra en bolo IV a una velocidad objetivo de aproximadamente 30 mg/min, seguido de la administración de una Infusión IV continua durante 120 minutos (ver Tabla 1).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión Doc ID-004951917 V1.0 allegado mediante radicado No. 20221188084
- IPP version 1-2022 allegado mediante radicado No 20221188084

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto versión Doc ID-004951917 V1.0 allegado mediante radicado No. 20221188084 e información para prescribir versión 1-2022 allegado mediante radicado No 20221188084, para el principio activo andexanet alfa en la indicación “para pacientes tratados con inhibidores del FXa (apixabán y rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación debido a una hemorragia potencialmente mortal o no controlada”

Presenta información preclínica de farmacología, farmacocinética y toxicología, *in vitro* y en modelos animales, sin hallazgos relevantes en seguridad, lo que permitió el desarrollo de estudios clínicos.

Los estudios clínicos incluyeron 4 ensayos fase 1 de farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad en adultos mayores y jóvenes sanos.

Selección de dosis. También incluyó tres estudios fase 2 que evaluaron la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia en diferentes grupos étnicos, de andexanet alfa después de uso oral de betrixabán y después de la administración de 4 inhibidores directos o indirectos de FXa en voluntarios sanos.

- **19-515 (ANNEXA-S):** Estudio de fase II, multicéntrico, prospectivo, abierto, de prueba de concepto, que evaluó la eficacia y seguridad de andexanet en pacientes que requerían cirugía urgente (debía producirse en las 12 horas siguientes al consentimiento) y que habían recibido, en las 15 horas anteriores a la cirugía, 1 de los siguientes inhibidores de FXa: apixabán, rivaroxabán, edoxabán o enoxaparina. Este estudio fue interrumpido prematuramente, los datos disponibles señalan que 9 de 10 de los participantes experimentaron acontecimientos adversos emergentes con el tratamiento, 5 fueron considerados eventos adversos serios mortales: paro respiratorio, insuficiencia renal aguda, síndrome de Tako-tsubo, accidente cerebrovascular isquémico y trombosis intestinal; y 2 fueron considerados eventos adversos serios: fractura periprotésica y hematoma en la zona quirúrgica; de los 5 eventos adversos serios mortales, accidente cerebrovascular isquémico y trombosis intestinal se consideraron relacionados con andexanet alfa.

Con respecto a estudios fase 3, allega:

- **Estudio NCT02207725 (ANNEXA-A),** aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para demostrar la capacidad de andexanet para revertir la anticoagulación inducida por apixabán y para evaluar la seguridad de andexanet en sujetos sanos de edad avanzada (50-75 años). La parte 1 del estudio incluyó 24 sujetos en el grupo andexanet alfa vs 9 pacientes del grupo placebo; los voluntarios recibieron 5 mg cada 12 horas por 3.5 días de apixabán (7 dosis) seguido de un bolo de 400 mg de andexanet (30 mg/min), el grupo control recibió un bolo de placebo. La parte 2 con 24 voluntarios del grupo andexanet y 8 del grupo placebo, comparó un bolo de 400 mg de andexanet (30 mg/min) seguido de una infusión continua de 480 mg a 4 mg/min en 120 minutos. La eficacia en los dos grupos en la población por intención de tratar encontró una media de reducción de la actividad anti-FXa a los 2 o 5 minutos tras la perfusión, de 93.59% vs 20.71% y 92.34% vs 32.70%, a favor del grupo del medicamento frente a placebo en ambas partes del estudio respectivamente, diferencias estadísticamente significativas. El factor anti-Xa $\geq 80\%$ se redujo en el 100% de los voluntarios en el grupo tratado con andexanet y, en ningún sujeto en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

- Estudio NCT02220725 (ANNEXA-R), aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para demostrar la capacidad de andexanet para revertir la anticoagulación inducida por rivaroxabán y evaluar la seguridad en sujetos sanos de edad avanzada (50-75 años). La parte 1 del estudio incluyó voluntarios que recibieron rivaroxabán 20 mg oral cada 24 horas por 4 días, terapia de prueba andexanet bolo de 800 mg intravenoso a 30 mg/min (n=27), grupo control recibió bolo de placebo (n=14). La parte 2 recibió terapia de prueba andexanet bolo de 800 mg intravenoso a 30 mg/min seguido de una infusión continua de 960 mg a 8 mg/min (n=26), el grupo control recibió placebo en similares condiciones (n=13). La eficacia en los dos grupos en la población por intención de tratar encontró una media de reducción de la actividad anti-FXa de 92.22% vs 18.39% y 96.72% vs 44.75%, a favor del grupo del medicamento frente a placebo en ambas partes del estudio respectivamente, diferencias estadísticamente significativas.
- Estudio fase 3b/4 NCT02329327 (ANNEXA-4), prospectivo, multicéntrico, abierto, de un solo brazo en pacientes que presentaron una hemorragia aguda grave mientras reciben un inhibidor de FXa: apixabán, rivaroxabán, edoxabán o enoxaparina. Participaron 479 pacientes, recibieron andexanet alfa ya sea bolo de baja dosis 400 mg en 15 a 30 minutos más infusión continua de 4 mg/min por 120 minutos o alta dosis de 800 mg en 15 a 30 minutos seguido de infusión continua de 8mg/min por 120 minutos. La dosificación de andexanet alfa para revertir los efectos anticoagulantes de cada medicamento se obtuvo mediante modelamiento PK/PD. El 69% (n 331) de los pacientes tuvieron hemorragia intracraneal y el 22.9% (109) hemorragia gastrointestinal. La eficacia en la población evaluada encontró una mediana con porcentaje de reducción de la actividad anti-FXa de 93.3% en pacientes que recibieron apixabán (n=169), 94.1% en pacientes que recibieron rivaroxabán (n=130), 71.3% en pacientes que recibieron edoxabán (n=28), 75.41% en los que recibieron enoxaparina (n=17). Con respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron eficacia hemostática se encontró que en el grupo de apixabán fue del 79.3%, en el de rivaroxabán 80.3%, en el de edoxabán 78.6% y en el de enoxaparina 87.5%.

La mortalidad por todas las causas fue del 17.28% para andexanet a bajas dosis y 15.46% en altas dosis. El 41.1% de los pacientes con baja dosis presentó eventos adversos serios, con altas dosis el 44.33%; entre ellos eventos tromboembólicos con ACV (15/42; 35.7%), trombosis venosa profunda (13/42; 33.1%), infarto agudo de miocardio (8/42; 19%), embolia pulmonar (5/42; 11.9%), accidente isquémico transitorio (1/42; 2.4%).

El interesado informa que se encuentra en curso el estudio fase 4 ANNEXA-I (NCT03661528), aleatorizado, en el que se compara de andexanet alfa versus tratamiento estándar en pacientes que reciben inhibidor de factor Xa y presentan hemorragia intracraneal aguda.

Con base en la información evaluada, la Sala considera que los dos estudios iniciales fase 3 se refieren a eficacia en términos de respuesta de biomarcadores (actividad del marcador factor anti-Xa) en voluntarios sanos, mientras que el estudio clínico fase 3b/4 fue abierto de un solo brazo, sugieren una prueba de concepto positiva, sin embargo, dada la metodología abierta, la ausencia de comparador y los resultados clínicos, la Sala considera que existe importante incertidumbre en relación con el balance beneficio riesgo, por tanto recomienda requerir al interesado para:

1. Explicar la falta de correlación entre la reversión de la actividad del factor anti-Xa y la eficacia clínica hemostática.
2. Teniendo en cuenta la alta frecuencia de eventos tromboembólicos presentada en los estudios ANNEXA-4 y ANNEXA-S, la Sala considera necesarios estudios clínicos comparativos adicionales que permitan evaluar el balance beneficio/riesgo. Teniendo en cuenta que se encuentra en curso el estudio ANNEXA-I (NCT03661528), se considera prudente esperar resultados del mismo.
3. Con base en los resultados de los estudios, determinar en cuáles condiciones hemorrágicas se puede evidenciar un balance beneficio/riesgo favorable, y así ajustar la indicación.

El interesado debe incluir en la información farmacológica, inserto e información para prescribir las siguientes Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los demás componentes. Reacción alérgica conocida a las proteínas del hámster. Se recuerda al interesado que la aprobación de la evaluación farmacológica final, inserto e información para prescribir dependerá de la respuesta que se dé al presente concepto.

La Sala considera que el interesado debe justificar la declaración de nueva entidad química y protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que andexanet alfa es un análogo modificado del factor Xa natural.

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

3.1.2.2. **TECVAYLY® 90 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20236316
Radicado : 20221190981
Fecha : 25/08/2022
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

- Cada mL de solución inyectable contiene Teclistamab 90 mg

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TECVAYLI® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Los datos descritos en la sección Advertencias y Precauciones reflejan el perfil de seguridad de 165 pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, que recibieron el régimen de dosificación recomendado de monoterapia subcutánea con TECVAYLI® en MajesTEC-1, a menos que se indique lo contrario.

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

En pacientes que reciben TECVAYLI®, es posible que ocurra el Síndrome de liberación de citoquinas (CRS), incluyendo reacciones potencialmente fatales o fatales. La mayoría de los eventos del CRS observados después de la administración de TECVAYLI® fueron de Grado 1 y Grado 2 (ver sección Reacciones adversas). La mediana de tiempo hasta la aparición del CRS fue 2 (rango: 1 a 6) días después de la dosis más reciente con una mediana de duración de 2 (rango: 1 a 9) días.

Los signos y síntomas clínicos del CRS pueden incluir, entre otros, fiebre, escalofríos, hipotensión, taquicardia, hipoxia, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas. Las complicaciones potencialmente mortales del CRS, pueden incluir disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés).

Iniciar la terapia de acuerdo con el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo del CRS (ver Tabla 1). El incumplimiento de las dosis recomendadas o el esquema de dosificación para iniciar la terapia o reiniciar la terapia después de retrasos en la dosis, podría devenir en una mayor frecuencia y gravedad de los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción. Administrar los fármacos previos al tratamiento (corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos) antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo del CRS y, en consecuencia, controlar a los pacientes después de la administración. En pacientes que experimenten el CRS

después de su dosis anterior, administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la próxima dosis de TECVAYLI®.

Advertir a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas del CRS. Al primer signo del CRS, evaluar inmediatamente al paciente para su hospitalización e instituya un tratamiento con atención de apoyo, tocilizumab y/o corticosteroides, según la gravedad, tal como se indica en la Tabla 4. En MajesTEC-1, se administraron tocilizumab, corticosteroides y tocilizumab en combinación con corticosteroides para tratar al 32%, 11% y 3% de los eventos del CRS, respectivamente. Debe evitarse el uso de factores de crecimiento mieloide, particularmente el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés), durante el CRS. Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® hasta que el CRS se resuelva, tal como se indica en la Tabla 2.

Toxicidad neurológica

Luego del tratamiento con TECVAYLI®, puede ocurrir toxicidad neurológica grave o potencialmente fatal, incluyendo el Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS, por sus siglas en inglés). La mayoría de los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 y Grado 2 (ver sección Reacciones adversas). El inicio del ICANS puede ser concomitante con el CRS, luego de la resolución del CRS, o en ausencia del CRS.

Monitorear a los pacientes para detectar la presencia de signos o síntomas de toxicidad neurológica durante el tratamiento y trátelos de inmediato.

Advertir a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad neurológica. Al primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS, evaluar inmediatamente al paciente e instituya el tratamiento de acuerdo con la gravedad, así como se indica en la Tabla 5 .

Si se detectan ICANS u otras toxicidades neurológicas, discontinuar el tratamiento con TECVAYLI®, tal como se indica en la Tabla 2 y manejar de las reacciones adversas, con base en las recomendaciones de la Tabla 5.

Infecciones

Se han reportado infecciones graves, fatales o potencialmente fatales en pacientes que reciben TECVAYLI® (ver sección Reacciones adversas). Han ocurrido infecciones virales nuevas o se han reactivado durante la terapia con TECVAYLI®.

Controlar a los pacientes para la detección de signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con TECVAYLI® y trátelos adecuadamente. Los antimicrobianos profilácticos deben ser administrados siguiendo las guías institucionales locales.

Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® como se indica en la Tabla 2.

Reactivación del virus de la Hepatitis B

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La reactivación del virus de la hepatitis B puede ocurrir en pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B y, en algunos casos, puede causar una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.

Los pacientes con evidencia de serología positiva al HBV (Virus de la Hepatitis B, por sus siglas en inglés) deben ser controlados para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación del HBV, mientras reciban TECVAYLI® y durante al menos seis meses después de finalizado el tratamiento.

En pacientes que desarrollen una reactivación de HBV mientras reciben TECVAYLI®, discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® como se indica en la Tabla 2 y manéjela según las guías institucionales locales.

Hipogammaglobulinemia

Se ha reportado hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben TECVAYLI®.

Monitorear los niveles de inmunoglobulinas durante el tratamiento con TECVAYLI® e iniciar el tratamiento de acuerdo con las guías institucionales locales, incluyendo las precauciones contra infecciones, la profilaxis antibiótica o antiviral y la administración de terapia de reemplazo de inmunoglobulinas.

Vacunas

La respuesta inmunitaria a las vacunas puede disminuir durante el tratamiento con TECVAYLI®.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas durante o después del tratamiento con TECVAYLI®. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y por lo menos 4 semanas después del tratamiento.

Neutropenia

Se ha reportado neutropenia y neutropenia febril en pacientes que han recibido TECVAYLI®.

Monitorear los recuentos completos de células sanguíneas al inicio y periódicamente durante el tratamiento y ofrezca atención de apoyo, siguiendo las guías institucionales locales.

Los pacientes con neutropenia deben ser controlados para detectar signos de infección.

Discontinuar el tratamiento con TECVAYLI® de acuerdo con la gravedad, como se indica en la Tabla 2.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos razonablemente asociados con el uso de teclistamab, con base en la

evaluación integral de la información disponible sobre eventos adversos. No es posible establecer en forma confiable una relación causal con teclistamab en algunos casos. Adicionalmente, debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos con un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Se evaluaron los datos de seguridad de TECVAYLI® en MajesTEC-1, el cual incluyó 165 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que recibieron el régimen de dosis recomendado de TECVAYLI® subcutáneo en monoterapia. La mediana de la duración del tratamiento con TECVAYLI® fue 8.5 (rango: 0.2 a 24.4) meses.

Las reacciones adversas de cualquier grado ($\geq 20\%$) más frecuentes en los pacientes, fueron hipogammaglobulinemia (75%), Síndrome de liberación de citoquinas (72%), neutropenia (71%), anemia (55%), dolor musculoesquelético (52%), fatiga (41%), trombocitopenia (40%), reacción en el sitio de la inyección (38%), infección del tracto respiratorio superior (37%), linfopenia (35%), diarrea (28%), neumonía (28%), náusea (27%), pirexia (27%), cefalea (24%), tos (24%), estreñimiento (21%) y dolor (21%).

Se reportaron reacciones adversas serias en 65% de los pacientes que recibieron TECVAYLI®. Las reacciones adversas serias reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (16%),

COVID-19 (15%), Síndrome de liberación de citoquinas (8%), sepsis (7%), pirexia (5.0%), dolor musculoesquelético (5%), insuficiencia renal aguda (4.8%), diarrea (3.0%), celulitis (2.4%), hipoxia (2.4%), neutropenia febril (2.4%), y encefalopatía (2.4%).

Se reportaron interrupciones de la dosis (retrasos en la dosis y omisiones de la dosis) de TECVAYLI® causadas por las reacciones adversas, en el 65% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que condujeron a la interrupción de la dosis, fueron neutropenia (26 %), COVID-19 (12%), neumonía (10%), Síndrome de liberación de citoquinas (8 %) y pirexia (7 %).

Se produjo una reducción de la dosis de TECVAYLI® debido a una reacción adversa en un paciente (0,6 %) debido a la neutropenia.

Dos pacientes discontinuaron permanentemente la dosis de TECVAYLI®, debido a reacciones adversas (1.2%), ambos debido a una infección.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas reportadas en pacientes que recibieron TECVAYLI®.

Más adelante se describen las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (la frecuencia no puede ser estimada con los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 9: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con TECVAYLI® MajesTEC 1

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	N=165 n (%)		
			Cualquier grado	Grado 3 o 4	
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ¹	Muy común	61 (37.0%)	4 (2.4%)	
	Neumonía ²	Muy común	46 (28%)	32 (19%)	
	COVID-19 ³	Muy común	30 (18%)	20 (12%)	
	Sepsis ⁴	Común	13 (7.9%)	11 (6.7%)	
	Celulitis	Común	7 (4.2%)	5 (3.0%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy común	117 (71%)	106 (64%)	
	Anemia ⁵	Muy común	90 (55%)	61 (37%)	
	Trombocitopenia	Muy común	66 (40%)	35 (21%)	
	Linfopenia	Muy común	57 (35%)	54 (33%)	
	Leucopenia	Muy común	29 (18%)	12 (7.3%)	
	Neutropenia febril	Común	6 (3.6%)	5 (3.0%)	
	Hipogammaglobulinemia ⁶	Muy común	123 (75%)	3 (1.8%)	
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas	Muy común	119 (72%)	1 (0.6%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Muy común	23 (14%)	8 (4.8%)	
	Hipomagnesemia	Muy común	22 (13%)	0	
	Disminución del apetito	Muy común	20 (12%)	1 (0.6%)	
	Hipofosfatemia	Muy común	20 (12%)	10 (6.1%)	
	Hipercalcemia	Muy común	19 (12%)	5 (3.0%)	
	Hiponatremia	Común	13 (7.9%)	8 (4.8%)	
	Hipocalcemia	Común	12 (7.3%)	0	
	Hiperpotasemia	Común	8 (4.8%)	2 (1.2%)	
	Hiperamilasemia	Común	6 (3.6%)	4 (2.4%)	
	Hipoalbuminemia	Común	4 (2.4%)	1 (0.6%)	
		Cefalea	Muy común	39 (24%)	1 (0.6%)

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ⁷	Muy común	26 (16%)	1 (0.6%)
	Encefalopatía ⁸	Común	16 (9.7%)	0
	Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias	Común	5 (3.0%)	0
Trastornos vasculares	Hipertensión ⁹	Muy común	21 (13%)	9 (5.5%)
	Hemorragia ¹⁰	Muy común	20 (12%)	5 (3.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ¹¹	Muy común	39 (24%)	0
	Disnea ¹²	Muy común	22 (13%)	3 (1.8%)
	Hipoxia	Común	16 (9.7%)	6 (3.6%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común	47 (28%)	6 (3.6%)
	Náuseas	Muy común	45 (27%)	1 (0.6%)
	Estreñimiento	Muy común	34 (21%)	0
	Vómitos	Muy común	21 (13%)	1 (0.6%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor músculo esquelético ¹³	Muy común	85 (52%)	14 (8.5%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga ¹⁴	Muy común	67 (41%)	5 (3.0%)
	Reacción en el lugar de la inyección ¹⁵	Muy común	62 (38%)	1 (0.6%)
	Pirexia	Muy común	45 (27%)	1 (0.6%)
	Dolor ¹⁶	Muy común	34 (21%)	3 (1.8%)
	Edema ¹⁷	Muy común	23 (14%)	0
Investigaciones	Incremento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy común	18 (11%)	3 (1.8%)
	Aumento de gamma-glutamilttransferasa	Común	16 (9.7%)	5 (3.0%)
	Elevación de transaminasas ¹⁸	Común	16 (9.7%)	4 (2.4%)
	Lipasa aumentada	Común	10 (6.1%)	2 (1.2%)
	Incremento de la creatinina en sangre	Común	9 (5.5%)	0

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los eventos adversos se codifican utilizando MedDRA Versión 24.0.

Nota: El resultado incluye el diagnóstico del CRS e ICANS; los síntomas del CRS o ICANS están excluidos.

¹Infección del tracto respiratorio superior incluye bronquitis, nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección bacteriana del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

²Neumonía incluye neumonía por Enterobacter, infección del tracto respiratorio inferior, infección viral del tracto respiratorio inferior, neumonía por Metapneumovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por klebsiella, neumonía por moraxella, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía viral sincicial respiratoria, neumonía estafilocócica y neumonía viral.

³COVID-19 incluye COVID-19 y COVID-19 asintomático.

⁴Sepsis incluye bacteriemia, sepsis meningocócica, sepsis neutropénica, bacteriemia por pseudomonas, sepsis por pseudomonas, sepsis y bacteriemia por estafilococos.

⁵Anemia incluye anemia, deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de hierro.

⁶Hipogammaglobulinemia incluye pacientes con eventos adversos de hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia; disminución de inmunoglobulinas; y/o pacientes con niveles de IgG de laboratorio menores a 500 mg/dL luego del tratamiento con teclistamab.

⁷Neuropatía periférica incluye disestesia, hipoestesia, hipoestesia oral, neuralgia, parestesia, parestesia oral, neuropatía sensorial periférica y ciática.

⁸Encefalopatía incluye estado de confusión, nivel de conciencia deprimido, letargo, deterioro de la memoria y somnolencia.

⁹Hipertensión incluye hipertensión esencial e hipertensión.

¹⁰Hemorragia incluye hemorragia de la conjuntiva, epistaxis, hematoma, hematuria, hemoperitoneo, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal inferior, melena, hemorragia oral y hematoma subdural.

¹¹Tos incluye tos alérgica, tos, tos productiva y Síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

¹²Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea y disnea de esfuerzo.

¹³Dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello y dolor en las extremidades.

¹⁴Fatiga incluye astenia, fatiga y malestar general.

¹⁵Reacción en el sitio de la inyección incluye magulladuras en el sitio de la inyección, celulitis en el sitio de la inyección, malestar en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección, induración en el sitio de la inyección, inflamación en el sitio de la inyección, edema en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, erupción en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección e inflamación en el sitio de la inyección.

¹⁶Dolor incluye dolor ótico, dolor en el costado, dolor en la ingle, dolor torácico no cardíaco, dolor orofaríngeo, dolor, dolor en la mandíbula, dolor dental y dolor tumoral.

¹⁷Edema incluye edema facial, sobrecarga de líquidos, edema periférico e inflamación periférica.

¹⁸Elevación de transaminasas incluye incremento de alanina aminotransferasa e incremento de la aspartato aminotransferasa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Síndrome de liberación de citoquinas

Síndrome de liberación de citoquinas

En Majes-TEC-1 (N=165), se reportó CRS en el 72 % de los pacientes después del tratamiento con TECVAYLI®. Un tercio (33%) de los pacientes, experimentaron más de un evento del CRS. La mayoría de los pacientes experimentaron CRS después de la 1era dosis de titulación (44 %), de la 2da dosis de titulación (35%) o de la dosis de tratamiento inicial (24%). Menos del 3% de los pacientes experimentaron la manifestación inicial del CRS después de las dosis subsiguientes de TECVAYLI®. La mayoría de los eventos del CRS fueron de Grado 1 (50%) y Grado 2 (21%). Menos del uno por ciento (0.6%) de los eventos del CRS fueron de Grado 3 y no ocurrieron eventos de Grado 4 o fatales.

Los signos y síntomas más frecuentes ($\geq 3\%$), asociados con el SRC fueron fiebre (72%), hipoxia (13%), escalofríos (12%), hipotensión (12%), taquicardia sinusal (7%), cefalea (7%) y elevación de las enzimas hepáticas (elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) (3.6% cada uno).

Toxicidades neurológicas

En Majes-TEC-1 (N=165), se reportó toxicidad neurológica en el 15 % de los pacientes que recibieron TECVAYLI®. La mayoría de los eventos de toxicidad neurológica fueron de Grado 1 (8.5%), Grado 2 (5.5%) y Grado 4 (0.06%). La toxicidad neurológica reportada con mayor frecuencia fue cefalea (8.5%).

Se reportó ICANS en 3% de los pacientes que recibieron TECVAYLI® a la dosis recomendada. Las manifestaciones clínicas del ICANS más frecuentes reportadas, fueron confusión (1.2) y disgrafía (1.2%).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con TECVAYLI®.

La liberación inicial de citoquinas, asociada con el inicio del tratamiento con TECVAYLI® podría suprimir a las enzimas CYP450. Según el modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK, por sus siglas en inglés), se prevé que el mayor riesgo de interacción farmacológica sea desde el inicio del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® hasta 7 días después de la primera dosis de tratamiento o durante un evento de CRS. Durante este período de tiempo, monitorear la toxicidad o las concentraciones del fármaco (ejemplo, ciclosporina) en pacientes que recibieron concomitantemente sustratos del CYP450 con un estrecho índice terapéutico. La dosis del fármaco concomitante debe ser ajustada, de ser necesario.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y Administración

Dosis – Adultos (18 años de edad y mayores)

TECVAYLI® debe ser administrado únicamente en inyección subcutánea

Administre los medicamentos de pretratamiento antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® .

Esquema de titulación de la dosis

Administre TECVAYLI® de acuerdo con el esquema de titulación de la dosis indicado en la Tabla 1 para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés). Debido al riesgo de síndrome de liberación de citoquinas, instruya a los pacientes para que permanezcan cerca de un centro de atención médica y realice un

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

monitoreo diario a los pacientes ante la posibilidad de aparición de signos y síntomas durante las siguientes 48 horas luego de la administración de todas las dosis dentro del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®.

El incumplimiento de las dosis recomendadas o el esquema de dosificación al inicio de la terapia o el reinicio de la terapia después de retrasos en la dosis puede conducir a una mayor frecuencia y gravedad de los eventos adversos relacionados con el mecanismo de acción, en particular el síndrome de liberación de citoquinas.

Tabla 1: Esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®

	Dosis* de TECVAYLI®	Esquema de dosis
1era dosis de titulación	0.06 mg/kg	Primer día de tratamiento
2da dosis de titulación	0.3 mg/kg	Dos a cuatro días después de la 1era dosis de titulación
Dosis de tratamiento	1.5 mg/kg	Dos a cuatro días después de la 2da dosis de titulación

*La dosis se basa en el peso corporal real y debe administrarse por vía subcutánea.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de TECVAYLI® es 1.5 mg/kg de peso corporal actual administrada una vez a la semana después de completar el esquema de titulación de la dosis (ver Tabla 1). TECVAYLI® debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Medicamentos previos al tratamiento

Administrar los siguientes medicamentos previos al tratamiento de 1 a 3 horas antes de cada dosis del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas

- Corticosteroides (dexametasona oral o intravenoso, 16 mg)
- Antihistamínicos (difenhidramina oral o intravenoso, 50 mg o equivalente)
- Antipiréticos (acetaminofén oral o intravenoso, 650 mg a 1000 mg o equivalente)

Puede ser necesario administrar los medicamentos previos al tratamiento para las dosis subsiguientes después de retrasos en la dosis.

Profilaxis para la reactivación del virus del herpes zoster

Antes de comenzar el tratamiento con TECVAYLI®, es necesario considerar la profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus del herpes zoster, de acuerdo con las guías institucionales locales.

Modificaciones de la dosificación

No omita las dosis de titulación de TECVAYLI®.

No se recomiendan reducciones de la dosis de TECVAYLI®.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puede ser necesario retrasar la dosis para controlar la toxicidad relacionada con TECVAYLI®. La Tabla 2 describe las acciones recomendadas en caso de reacciones adversas, luego de la administración de TECVAYLI®.

Tabla 2: Acciones recomendadas en caso de reacciones adversas después de la administración de TECVAYLI®

Reacciones adversas	Grado	Acciones
Síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) ^a (ver sección Advertencias y Precauciones)	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas. Administrar el medicamento previo al tratamiento antes de la próxima dosis de TECVAYLI®.
	Grado 2 Grado 3 (Duración: menos de 48 horas)	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas. Administrar los medicamentos previos tratamiento antes de la siguiente dosis de TECVAYLI®. Monitorear al paciente diariamente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el control diario.
	Grado 3 (Recurrente o duración: más de 48 horas) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar permanentemente la terapia con TECVAYLI®. La Tabla 4 describe el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas.
Síndrome de neurotoxicidad	Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa.

Reacciones adversas	Grado	Acciones
asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS, por sus siglas en inglés) (ver sección <i>Advertencias y Precauciones</i>)		<ul style="list-style-type: none"> La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.
	Grado 2 Grado 3 (Primera ocurrencia)	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa. La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias. Monitorear al paciente diariamente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de TECVAYLI®. Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante el control diario.
	Grado 3 (Recurrente) Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar permanentemente la terapia con TECVAYLI®. La Tabla 5 describe el tratamiento del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.
Infecciones (ver sección <i>Advertencias y Precauciones</i>)	Todos los grados	<ul style="list-style-type: none"> No administrar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® en pacientes con infección activa.
	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar las dosis subsecuentes del tratamiento de TECVAYLI® hasta que la infección mejore a Grado 2 o mejor.

Toxicidad Hematológica (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)	Recuento absoluto de neutrófilos menor a $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $0.5 \times 10^9/L$ o superior.
	Neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de $1.0 \times 10^9/L$ o superior y la fiebre desaparezca.
	Hemoglobina menor de 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que la hemoglobina sea de 8 g/dL o más.
	Recuento de plaquetas menor a 25000/ μL Recuento de plaquetas entre 25000/ μL y 50000/ μL con sangrado	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que el recuento de plaquetas sea de 25000/μL o más y no haya evidencia de sangrado.
Otras reacciones adversas (ver sección <i>Reacciones adversas</i>)	Grado 3 Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar TECVAYLI® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 2 o mejor.

^a Basado en la calificación de la Sociedad estadounidense de trasplante y terapia celular (ASTCT, por sus siglas en inglés).

Reinicio de TECVAYLI® después de retrasos en la dosis

Si se retrasa una dosis de TECVAYLI®, reiniciar la terapia según las recomendaciones de la Tabla 3 y reiniciar el esquema de tratamiento. Administrar los medicamentos previos al tratamiento tal como se indica en la Tabla 3 y monitorear adecuadamente a los pacientes luego de la administración de TECVAYLI®.

Tabla 3: Recomendaciones para reiniciar TECVAYLI® después de un retraso en la dosis

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
1era dosis de titulación	7 días o menos	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 2da dosis de titulación (0.3 mg/kg) ^a
	Más de 7 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a
2da dosis de titulación	7 días o menos	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la dosis de tratamiento (1.5 mg/kg) ^a
	8 días a 28 días	Continuar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 2da dosis de titulación (0.3 mg/kg) ^a
	Más de 28 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a
Cualquier dosis de tratamiento	28 días o menos	Continuar TECVAYLI® con la dosis de tratamiento (1.5 mg/kg) una vez a la semana.
	Más de 28 días	Reiniciar el esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI® con la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg) ^a

^aMedicamentos previos al tratamiento administrados antes de la dosis de TECVAYLI® y monitoreo adecuado (ver sección *Posología y Administración-Medicamentos previos al tratamiento y Dosificación y Administración-Administración*).

Manejo de reacciones adversas graves

Síndrome de liberación de citoquinas (CRS)

Identificar el CRS basado en la presentación clínica

- Síndrome de liberación de citoquinas). Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si se sospecha de CRS, suspender TECVAYLI® hasta que se resuelva la reacción adversa (ver Tabla 2) y maneje de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. Administrar manejo de soporte para CRS (incluyendo, pero no limitado a, agentes antipiréticos, líquidos intravenosos de soporte, vasopresores, oxígeno suplementario, etc.) según corresponda. Considerar la posibilidad de realizar pruebas de laboratorio para controlar la aparición de una coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés), los parámetros hematológicos, así como la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Tabla 4: Recomendaciones para el manejo del Síndrome de liberación de citoquinas con tocilizumab y corticosteroides

Grado ^e	Síntomas presentes	Tocilizumab ^a	Corticosteroides ^b
Grado 1	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c	Puede ser considerado.	No aplicable
Grado 2	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c con: Hipotensión que responde a líquidos y que no requiere vasopresores. O, requerimiento de oxígeno por cánula nasal de bajo flujo ^d o intubación.	Administrar tocilizumab ^b 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario, si no responde a los líquidos intravenosos o al incremento del oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Administrar según la guía a continuación, si no mejora dentro de las 24 horas siguientes al inicio de tocilizumab.
Grado 3	Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C) ^c con: Hipotensión que requiere un vasopresor, con o sin vasopresina. O, requerimiento de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, mascarilla, mascarilla de no reinhalación o mascarilla Venturi	Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (sin exceder 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a los líquidos intravenosos o al incremento de oxígeno suplementario. Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.	Si no mejora, administrar metilprednisolona 1 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día o dexametasona equivalente (ejemplo, 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas). Continuar la administración de corticosteroides hasta que el evento sea Grado 1 o menos, luego disminuya durante 3 días.

Grado 4	<p>Temperatura $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ (38°C)^a con:</p> <p>Hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina).</p> <p>O, requerimiento de oxígeno de presión positiva (ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés), presión positiva binivel en las vías respiratorias (BiPAP, por sus siglas en inglés), intubación y ventilación mecánica)</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa por 1 hora (sin exceder 800 mg).</p> <p>Repetir tocilizumab cada 8 horas según sea necesario si no responde a los líquidos intravenosos o al aumento de oxígeno suplementario.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un período de 24 horas; máximo total de 4 dosis.</p>	<p>Según lo descrito anteriormente o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa por día, durante 3 días, a discreción del médico.</p> <p>Si no mejora o si la condición empeora, considerar inmunosupresores alternativos^b</p>
---------	--	---	---

^a Ver detalles en la información de prescripción de tocilizumab.

^b Tratar el CRS que no respondan según las guías institucionales.

^c Atribuido al CRS. Es posible que la fiebre no siempre esté presente al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o la terapia con anticitoquinas (ejemplo, tocilizumab o esteroides).

^d La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 L/min y la cánula nasal de alto flujo es > 6 L/min.

^e Basado en la calificación de la Sociedad estadounidense de trasplantes y terapia celular (ASTCT, por sus siglas en inglés).

Toxicidad neurológica

El manejo general de la toxicidad neurológica (ejemplo, Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunitarias efectoras (ICANS) con o sin CRS concomitante) se resume en la Tabla 5.

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, considerar una evaluación neurológica. Descartar otras causas de síntomas neurológicos. Monitorizar al paciente en cuidados intensivos y dar terapia de soporte en caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente fatal.

Tabla 5: Recomendaciones para el manejo del Síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias.

Grado	Síntomas presentes ^a	CRS concomitante	CRS no concomitante
Grado 1	Puntuación ICE 7-9 ^b o nivel de conciencia deprimido ^c : se despierta espontáneamente.	Manejo del CRS según Tabla 4.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.
		Monitorear los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, según el criterio del médico.	
		Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
Grado 2	Puntuación ICE 3-6 ^b o nivel de conciencia deprimido ^c : despierta con la voz.	Administrar tocilizumab según Tabla 4 para el manejo del CRS.	Administrar dexametasona ^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas.
		Si no mejora después de iniciado el tratamiento con tocilizumab, administrar dexametasona ^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas, si no está tomando otros corticoides. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego reduzca la dosis.	Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya la dosis.
		Considerar fármacos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar una consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario.	

Grado 3	<p>Puntuación ICE 0-2^b</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^c: se despierta sólo con estímulos táctiles,</p> <p>o convulsiones^c de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier ataque clínico, focal o generalizado, que se resuelve rápidamente, o 	<p>Administrar tocilizumab según la Tabla 4 para el manejo del CRS.</p> <p>Además, administrar dexametasona 10 mg por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas. Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya.</p>	<p>Administrar dexametasona^d 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Continuar el uso de dexametasona hasta que se resuelva a Grado 1 o menos, luego disminuya.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • ataques no convulsivos en el electroencefalograma (EEG, por sus siglas en inglés) que se resuelve con intervención, • o incremento de la presión intracraneana: edema focal/local en la neuroimagen^e. 	<p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario.</p>	
Grado 4	<p>Puntuación ICE 0^b</p> <p>o nivel de conciencia deprimido^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • el paciente no puede ser despertado o requiere estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, <p>o convulsiones^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsiones prolongadas de riesgo para la vida (>5 minutos), o 	<p>Administrar tocilizumab según Tabla 4 para el manejo del CRS.</p> <p>Según lo descrito anteriormente, considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con metilprednisolona 1000 mg por día por vía intravenosa por 2 días o más.</p>	<p>Según lo descrito anteriormente, o considerar la administración de metilprednisolona 1000 mg al día por vía intravenosa por 3 días; si mejora, administrar como ya se ha indicado.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin regreso a la condición basal entre los episodios, o hallazgos motores^c: • debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o incremento de la presión intracraneana/edema cerebral^c, con signos/síntomas como: <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura descerebrada o decorticada, o • parálisis del nervio craneano VI, o • o papiledema, o • Tríada de Cushing. 	<p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y otros especialistas para una evaluación adicional, según sea necesario. En caso de incremento de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las guías institucionales locales para el manejo.</p>
--	---

^a El manejo está determinado por el evento más severo, no atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente puede despertarse y puede recibir una evaluación de encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias (ICE, por sus siglas en inglés), evaluar: **Orientación** (orientado en el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); **Nombrar** (nombrar 3 objetos, ejemplo, apuntar al reloj, bolígrafo, botón = 3 puntos); **Seguir instrucciones** (ejemplo, "muéstrame 2 dedos" o "cierra los ojos y saca la lengua" = 1 punto); **Escritura** (capacidad para escribir una oración estándar = 1 punto); y **Atención** (contar hacia atrás de 100 en diez = 1 punto). Si el paciente no puede ser despertado y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de Grado 4) = 0 puntos.

^c No atribuible a ninguna otra causa.

^d Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

Poblaciones especiales

Pediátrica (17 años de edad o menos)

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TECVAYLI® en pacientes pediátricos de 17 años o menos.

No hay datos disponibles.

Ancianos (65 años de edad o más)

De los 165 pacientes tratados con TECVAYLI® en MajesTEC-1 a la dosis recomendada, el 48 % tenía 65 años o más y 15 % tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales con TECVAYLI® en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales con TECVAYLI® en pacientes con insuficiencia hepática.

Basado en los análisis farmacocinéticos poblacionales, no se recomienda ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve.

Administración

Es muy importante que se sigan estrictamente las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para minimizar los posibles errores de dosificación con el vial de 10 mg/mL de TECVAYLI® y el vial de 90 mg/mL de TECVAYLI®.

TECVAYLI® debe administrarse únicamente mediante inyección subcutánea. No administrar TECVAYLI® por vía intravenosa.

TECVAYLI® debe ser administrado por un profesional de la salud con equipo médico adecuado y personal médico adecuadamente entrenado para controlar las reacciones graves, incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas.

El vial de 10 mg/mL de TECVAYLI® y el vial de 90 mg/mL de TECVAYLI® se suministran como solución inyectable lista para su uso y no requiere dilución antes de su administración. Los viales de TECVAYLI® de diferentes concentraciones no deben ser combinados para alcanzar la dosis de tratamiento.

Utilizar una técnica aséptica para preparar y administrar TECVAYLI®.

Preparación de TECVAYLI®

•Verificar la dosis prescrita en cada inyección de TECVAYLI®. Para minimizar los errores, utilice las siguientes tablas para preparar la inyección de TECVAYLI®.

o Utilizar la Tabla 6 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de viales requeridos de acuerdo con el peso corporal real del paciente para preparar la 1era dosis de titulación usando 10 mg/mL de TECVAYLI®.

Tabla 6: Volúmenes de inyección de 10 mg/mL de TECVAYLI® para preparar la 1era dosis de titulación (0.06 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Número de viales (1 vial = 3 mL)
1era dosis de titulación (0.06 mg/kg)	35-39	2.2	0.22	1
	40-44	2.5	0.25	1
	45-49	2.8	0.28	1
	50-59	3.3	0.33	1
	60-69	3.9	0.39	1
	70-79	4.5	0.45	1
	80-89	5.1	0.51	1
	90-99	5.7	0.57	1
	100-109	6.3	0.63	1
	110-119	6.9	0.69	1
	120-129	7.5	0.75	1
	130-139	8.1	0.81	1
	140-149	8.7	0.87	1
150-160	9.3	0.93	1	

○ Utilizar la Tabla 7 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de viales requeridos, de acuerdo con el peso corporal real del paciente para preparar la 2da dosis de titulación, usando 10 mg/mL de TECVAYLI

Tabla 7: Volúmenes de inyección de 10 mg/mL de TECVAYLI® para preparar la 2da dosis de titulación (0.3 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Número de viales (1 vial = 3 mL)
2da dosis de titulación (0.3 mg/kg)	35-39	11	1.1	1
	40-44	13	1.3	1
	45-49	14	1.4	1
	50-59	16	1.6	1
	60-69	19	1.9	1
	70-79	22	2.2	1
	80-89	25	2.5	1
	90-99	28	2.8	1
	100-109	31	3.1	2
	110-119	34	3.4	2
	120-129	37	3.7	2
	130-139	40	4.0	2
	140-149	43	4.3	2
150-160	47	4.7	2	

○ Utilizar la Tabla 8 para determinar la dosis total, el volumen de inyección y la cantidad de viales requeridos, de acuerdo con el peso corporal real del paciente para preparar la dosis de tratamiento, usando 90 mg/mL de TECVAYLI®.

Tabla 8: Volúmenes de inyección de 90 mg/mL de TECVAYLI® para preparar la dosis de tratamiento (1.5 mg/kg)

	Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen de inyección (mL)	Número de viales (1 vial = 1.7 mL)
Dosis de tratamiento (1.5 mg/kg)	35-39	56	0.62	1
	40-44	63	0.70	1
	45-49	70	0.78	1
	50-59	82	0.91	1
	60-69	99	1.1	1
	70-79	108	1.2	1
	80-89	126	1.4	1
	90-99	144	1.6	1
	100-109	153	1.7	1
	110-119	171	1.9	2
	120-129	189	2.1	2
	130-139	198	2.2	2
	140-149	216	2.4	2
150-160	234	2.6	2	

- Retirar el vial con la concentración adecuada de TECVAYLI® del almacenamiento refrigerado [2°C–8°C (36°F–46°F)] y equilibrar a temperatura ambiente [15°C–30°C (59°F–86°F)], según se requiera, durante por lo menos 15 minutos. No calentar TECVAYLI® era.
- Una vez equilibrado, mezclar el contenido del vial con movimientos giratorios por aproximadamente 10 segundos. No agitar.
- Extraer el volumen de inyección requerido de TECVAYLI® del(los) vial(es) en una jeringa de tamaño adecuado, usando una aguja de transferencia.
- Cada volumen de inyección no debe exceder los 2.0 mL. Dividir las dosis que requieran más de 2.0 mL por igual en varias jeringas.
- TECVAYLI® es compatible con agujas de inyección de acero inoxidable y material de jeringa de polipropileno o policarbonato.
- Reemplazar la aguja de transferencia por una aguja de tamaño adecuado para la inyección.
- Inspeccionar visualmente el TECVAYLI® en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No utilizar si la solución está decolorada o turbia, o si hay partículas extrañas presentes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- TECVAYLI® solución inyectable es de incolora a amarillo claro.
- Administración de TECVAYLI®
- Inyectar el volumen requerido de TECVAYLI® en el tejido subcutáneo del abdomen (sitio de inyección preferido). Como alternativa, TECVAYLI® puede ser inyectado en el tejido subcutáneo en otros sitios (ejemplo, el muslo). Si se requieren inyecciones múltiples, las inyecciones de TECVAYLI® deben estar separadas por al menos 2 cm.
- No inyectar en tatuajes o cicatrices o áreas donde la piel esté roja, magullada, sensible, dura o no intacta.
- Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho, debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Almacenamiento

- Si TECVAYLI® no es utilizado inmediatamente, almacenar a 2-8°C o a temperatura ambiente por un máximo de 20 horas. Descartar después de 20 horas, si no es utilizado.

Monitoreo

- Indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica y controlar a los pacientes diariamente por 48 horas, para detectar signos y síntomas del CRS después de la administración de todas las dosis dentro del esquema de titulación de la dosis de TECVAYLI®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CCDS junio 2022 allegado mediante radicado No. 20221190981
- IPP CCDS junio 2022 allegado mediante radicado No. 20221190981

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, información para prescribir e inserto allegados mediante radicado

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No. 20221190981 para el principio activo Teclistamab 90 mg (TECVAYLI®) forma farmacéutica Solución inyectable en la Indicación: como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario, que hayan recibido al menos tres terapias previas, incluyendo un inhibidor de la proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo monoclonal anti-CD38.

El teclistamab fue evaluado en estudios preclínicos, demostrando una potente actividad contra 4 líneas celulares, 48 de 49 muestras de médula ósea de pacientes con mieloma y 5 de 6 muestras de pacientes con leucemia de células plasmáticas.

El estudio pivotal fase 1/2 MajesTEC-1 en 165 pacientes recaídos o refractarios con mieloma múltiple. El reclutamiento se realizó de marzo de 2020 a agosto 2021, 40 pacientes fueron incluidos en la fase 1 y 125 en la fase 2. Para marzo 2022, 70 (42.4%) todavía estaban recibiendo el medicamento, la mediana de tratamiento para ese momento era de 8.5 meses (0.2 a 24). Más de la mitad habían recibido al menos por 6 meses el medicamento.

La tasa de respuesta global (TRG) fue del 61,8% (IC 95%: 52.1-70.9) con una mediana de seguimiento de 7.4 meses. Esto incluye una tasa de respuesta completa (RC) del 28%, una tasa de respuesta muy buena (VGPR) del 39% y una tasa de respuesta parcial (PR) del 26%.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 12,9 meses. La SLP es el período de tiempo durante el cual los pacientes no experimentan progresión de la enfermedad. La supervivencia global (SG) fue de 18.3 meses en los pacientes que respondieron a la terapia (22 pacientes).

Todos los pacientes tuvieron eventos adversos, en 156 (94.5%) fueron grado 3 o 4. Más del 60% de los pacientes tuvieron ajustes de dosis o se dejaron de recibir dosis por EA. Dos pacientes discontinuaron por eventos adversos. Los EA más frecuentes y relevantes fueron los hematológicos, seguidos de las infecciones y el síndrome de liberación de citoquinas. 24 pacientes presentaron eventos neurotóxicos, incluyendo un paciente que convulsionó.

Después de analizada la información allegada, la Sala considera que, si bien los resultados de los estudios presentados son prometedores, se hace necesario esperar resultados de los estudios clínicos fase 3 que se encuentran en curso, con el fin de establecer el real balance beneficio/riesgo del producto en la indicación solicitada.

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

Finalmente, allegar el PGR más actualizado donde se reclasifican las infecciones serias a Riesgos identificados importantes y se incluye en información faltante el uso a lo largo de tiempo.

3.1.2.3. SHINGRIX

Expediente : 20236367
Radicado : 20221191575
Fecha : 25/08/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene 50 microgramos de antígeno gE1 adyuvado con AS01B2.

¹Glucoproteína E (gE) del virus varicela-zóster (VVZ) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante

²El sistema adyuvante AS01B de propiedad exclusiva de GlaxoSmithKline está compuesto por el extracto de la planta Quillaja saponaria Molina, fracción 21 (QS- 21) (50 microgramos) y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) de Salmonella Minnesota (50 Microgramos)

Forma farmacéutica: Polvo y suspensión para preparar suspensión para inyección.

Indicaciones:

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) y complicaciones relacionadas con el HZ, como la neuralgia posherpética (NPH), en:

Adultos a partir de los 50 años de edad;

Adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de contraer HZ.

El uso de Shingrix debe basarse en las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Antes de la inmunización

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Es una buena práctica clínica realizar una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a vacunaciones previas y a la posible aparición de eventos adversos) y un examen clínico antes de la vacunación.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, debe disponerse con prontitud y en todo momento de supervisión y tratamiento médicos adecuados para los casos de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Como con otras vacunas, debe posponerse la vacunación con Shingrix en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección leve, como un resfrío, no debe resultar en la postergación de la vacunación.

Al igual que con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

En un estudio observacional posterior a la comercialización en personas de 65 o más años de edad se observó un aumento del riesgo de padecer síndrome de Guillain-Barré (estimado en un exceso de 3 casos por millón de dosis administradas) durante los 42 días posteriores a la vacunación con Shingrix. La información disponible no es suficiente para establecer una relación causal con Shingrix.

Precauciones de uso

No administrar la vacuna por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.

La mala administración por vía subcutánea puede dar lugar a un aumento de las reacciones locales transitorias.

Al igual que otras vacunas administradas por vía intramuscular, Shingrix debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o con cualquier trastorno de la coagulación ya que puede producirse hemorragia en estos sujetos tras la administración intramuscular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, puede producirse un síncope (desmayo) como reacción psicogénica a la inyección con aguja. Es importante implementar procedimientos para evitar lesiones a causa de estos desmayos.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un análisis agrupado de más de 14.500 adultos ≥ 50 años de edad, que recibieron al menos una dosis de Shingrix. Estos datos se generaron en estudios clínicos controlados con placebo (realizados en Europa, América del Norte, América Latina, Asia y Australia) en los que Shingrix se administró de acuerdo con un esquema de 0, 2 meses.

Además, en estudios clínicos, 1587 sujetos ≥ 18 años de edad que son inmunodeficientes o inmunodeprimidos debido a una patología o terapia (denominados inmunocomprometidos [IC]) fueron vacunados con al menos 1 dosis de Shingrix. Las reacciones adversas notificadas fueron coherentes con las presentadas en la tabla que aparece a continuación.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); raras ($< 1/10000$).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	síntomas gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	mialgia
	Poco frecuentes	artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	reacciones en el lugar de la inyección (como dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, escalofríos, fiebre
	Frecuentes	prurito en el lugar de la inyección, malestar general

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En general, hubo una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos etarios más jóvenes. Sin embargo, la frecuencia y la gravedad generales de estos eventos no indican un perfil de reatogenicidad diferente clínicamente significativo en los estratos etarios más jóvenes. En estudios en adultos IC, hubo una mayor incidencia de dolor en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores y fiebre en sujetos de 18 a 49 años de edad, en comparación con aquellos de 50 años o más. En estudios en adultos mayores, hubo una mayor incidencia de dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, fatiga, mialgia, dolor de cabeza, temblores, fiebre y síntomas gastrointestinales en sujetos de 50 a 69 años de edad, en comparación con aquellos de 70 años o más.

En un estudio clínico en el que 119 sujetos 50 años de edad fueron vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 6 meses, el perfil de seguridad fue similar al observado en sujetos vacunados con Shingrix siguiendo un esquema de 0, 2 meses. En un estudio clínico que incluyó 865 adultos 50 años de edad, se notificaron fiebre y temblores con más frecuencia cuando la vacuna PPV23 se coadministró con Shingrix (16 % y 21 %, respectivamente) que cuando Shingrix se administró sola (7 % para ambas reacciones adversas).

Datos posteriores a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raros	reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción, urticaria, angioedema

Interacciones:

Uso con otras vacunas

Shingrix puede administrarse de forma concomitante con la vacuna contra la influenza estacional no adyuvada, la vacuna antineumocócica polisacáridica 23-valente (PPV23), la vacuna antineumocócica conjugada (PCV) o la vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina (componente acelular) de contenido antigénico reducido (dTpa).

Las reacciones adversas de fiebre y temblores fueron más frecuentes al coadministrar Shingrix con la vacuna PPV23 que al administrar Shingrix sola (ver Reacciones adversas).

Si Shingrix debe administrarse al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes lugares de inyección.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos dosis de 0,5 ml cada una; una dosis inicial seguida de una segunda dosis de 2 a 6 meses después.

En sujetos que son inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a una terapia o patología conocida y que podrían beneficiarse con un programa de vacunación más corto, la segunda dosis puede administrarse de 1 a 2 meses después de la dosis inicial.

No se ha establecido la necesidad de administrar dosis de refuerzo.

Shingrix puede administrarse con el mismo esquema a individuos que recibieron previamente la vacuna viva atenuada contra el HZ.

Shingrix no está indicada para la prevención de la infección primaria por el virus de la varicela.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión GDS07/IPI02 de 14 de junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221191575
- IPP versión GDS07/IPI02 de 14 de junio de 2022 allegado mediante radicado No. 20221191575

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para SHINGRIX cuyo principio activo es 50 microgramos de antígeno gE1 del virus

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

varicela-zóster (VVZ), adyuvado con AS01B2 en presentación de polvo y suspensión para preparar suspensión para inyección en la indicación "...prevención del herpes zóster (HZ) y complicaciones relacionadas con el HZ, como la neuralgia posherpética (NPH), en: Adultos a partir de los 50 años de edad; Adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de contraer HZ. El uso de Shingrix debe basarse en las recomendaciones oficiales", para lo cual presenta:

Presenta estudios preclínicos acorde con la naturaleza del medicamento. Sin que hayan surgido señales de seguridad diferentes a las conocidas para este tipo de productos.

Presenta 29 estudios clínicos finalizados, que incluyeron un total de 29.851 adultos que han recibido al menos una dosis de HZ/su:

- 28,234 adultos ≥ 50 Años y 30 adultos < 50 años en estudios dentro del programa de adultos mayores; y
- 1,587 adultos ≥ 18 años en estudios dentro del programa inmunocomprometidos

Se incluye un total de 23 estudios clínicos en la presentación actual para respaldar la indicación de HZ/su en adultos ≥ 50 años (8 estudios fundamentales y 15 estudios de apoyo).

En la presentación actual se incluye un total de 6 estudios clínicos para respaldar la indicación de HZ/su en adultos ≥ 18 años con mayor riesgo de HZ (4 estudios fundamentales y 2 estudios de apoyo) realizados en receptores de HSCT autólogo (ZOSTER-002 y ZOSTER -001), pacientes con neoplasias hematológicas malignas (ZOSTER-039), receptores de trasplante renal (ZOSTER-041), pacientes con tumores sólidos (ZOSTER-028) y pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ZOSTER-015).

Los datos de eficacia de los estudios pivotaes de Fase III ZOSTER-006 y ZOSTER-022: La eficacia frente a HZ fue del 97,16 % en adultos mayores de 50 años (objetivo primario confirmatorio de ZOSTER-006) y del 91,30 % en adultos mayores 70 años (análisis agrupado de ZOSTER-006 y ZOSTER-022 objetivo primario confirmatorio).

La eficacia contra la Neuropatía Post Herpética fue del 100% en adultos mayores de 50 años (objetivo secundario de confirmación del análisis ZOSTER-006 EOS) y del 88,78 % en adultos mayores de 70 años (objetivo primario confirmatorio del análisis agrupado ZOSTER-006 y ZOSTER- 022).

Los datos de eficacia de 2 estudios fundamentales de IC ZOSTER-002 y ZOSTER-039 para respaldar la indicación de mayores de 18 años que tienen mayor riesgo de HZ:

La Eficacia frente al HZ fue del 68,17% en receptores de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (HSCT) ≥ 18 años (objetivo primario confirmatorio ZOSTER-002). No hubo diferencias aparentes entre adultos 18-49 años y ≥ 50 años. La eficacia frente a HZ fue del 76,15% en el plazo de un año después del trasplante, cuando el riesgo de HZ es más alto (objetivo terciario de ZOSTER-002).

La eficacia frente al HZ fue de 87,2% en el grupo de adultos mayores a 18 años con neoplasia hematológica maligna (estudio ZOSTER-039)

Con base en lo anterior la Sala recomienda que la indicación se redacte de la siguiente manera:

Shingrix está indicada para la prevención del herpes zóster (HZ) :

- Adultos a partir de los 50 años de edad;
- Adultos a partir de los 18 años de edad que tienen un mayor riesgo de contraer HZ.

El uso de Shingrix debe basarse en las recomendaciones oficiales.

La Sala solicita al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir a este concepto.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.1.2.4. LUXTURNA®

Expediente : 20210939
Radicado : 20211184732
Fecha : 13/09/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Componente	Concentración del producto farmacéutico	Cantidad (mg/ml)	Función/Objetivo
SPK-RPE65 AAV2-hRPE65v2 (voretigén neparvovec) Spark Therapeutics, Inc.	(5×10^{12} genomas vectoriales/ml)	0,05	Vector (sustancia activa)

Forma farmacéutica: Concentrado para solución inyectable

Indicaciones:

Luxturna está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables.

Contraindicaciones:

Infección ocular o periocular.
Inflamación intraocular en actividad.

Precauciones y advertencias:

Endoftalmitis
Disminución permanente de la agudeza visual
Alteraciones retinianas
Aumento de la presión intraocular
Expansión de las burbujas de aire intraoculares
Secreción del vector
Catarata

Reacciones adversas:

Tabla 7-1 porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Voretigén neparvovec			Categoría de frecuencia
	Estudio 101 + estudio 102 (N = 12 sujetos) n (%)	Estudio 301 (N = 29 sujetos) n (%)	Estudios 101 + 102 + 301 (N = 41 sujetos) n (%)	
Trastornos oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muy frecuente
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muy frecuente
Desgarro retiniano	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^f	Frecuente
Agujero macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Frecuente
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Frecuente
Dellen corneal	3 (25)	0	3 (7)	Frecuente
Inflamación ocular	0	2 (7)	2 (5)	Frecuente
Maculopatía ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Irritación ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Dolor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Frecuente
Desprendimiento de retina	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Hemorragia coroidea	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Endoftalmitis	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Degeneración macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Quiste conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Trastorno ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Frecuente
Hinchazón ocular	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente
Sensación de cuerpo extraño en los ojos	0	1 (3)	1 (2)	Frecuente

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacciones

Vía de administración: inyección subretiniana

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Debe ser un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular quien inicie y administre el tratamiento.

Los pacientes recibirán una dosis única de 1,5 × 10¹¹ gv de Luxturna en cada ojo. Cada dosis se administrará en el espacio subretiniano y en un volumen total de 0,3 ml. Luxturna se administra primero en un ojo y a los pocos días (pero no menos de seis) en el otro.

Tratamiento inmunomodulador

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador y de administrar Luxturna es indispensable comprobar si el paciente presenta síntomas de infección activa del tipo que sea; si se confirma la infección, deberá posponerse el comienzo del tratamiento hasta que el paciente se recupere. Se recomienda que desde tres días antes de administrar Luxturna en el primer ojo se instaure un tratamiento inmunomodulador según el esquema descrito en la tabla 4-1. En el segundo ojo, el tratamiento inmunomodulador deberá iniciarse según el mismo esquema y reemplazará al del primer ojo si este aún no ha finalizado.

Tabla 1-1 tratamiento inmunomodulador pre y postoperatorio

Preoperatorio	Durante los 3 días anteriores a la administración	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
	Durante 4 días (incluido el día de la administración)	Prednisona (o equivalente) 1 mg/kg/d (máximo: 40 mg/d)
Postoperatorio	Seguidamente, durante 5 días	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg/d (máximo: 20 mg/d)
	Seguidamente, durante 5 días, una dosis en días alternos	Prednisona (o equivalente) 0,5 mg/kg en días alternos (máximo: 20 mg/d)

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática o renal

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en pacientes con disfunción hepática o renal. No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en niños menores de 4 años. No es preciso ajustar la dosis en los pacientes pediátricos de 4 años en adelante.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Luxturna en los pacientes de 65 años en adelante.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 Abr 2019 allegado mediante radicado No. 20211184732
- IPP versión 1.0 Abr 2019 allegado mediante radicado No. 20211184732
- Declaración sucinta allegada mediante radicado No. 20211184732

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de registro sanitario, declaración de nueva entidad química con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, inserto versión 1.0 Abr 2019, información para prescribir versión 1.0 Abr 2019 y declaración sucinta allegados mediante radicado 20211184732 para el principio activo voretigén neparvovec 5×10^{12} genomas vectoriales/mL en la indicación: "...para el tratamiento de pacientes adultos y niños con pérdida de visión debido a una distrofia retiniana hereditaria asociada a la mutación RPE65 bialélica confirmada que tienen suficientes células retinianas viables".

El voretigén neparvovec es una terapia génica cuyo vector se basa en el virus adenoasociado de serotipo 2 (AAV2), que contiene el casete de expresión del gen RPE65 humano.

El interesado informa que "Las distrofias retinianas hereditarias (IRD, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades raras que afectan la visión, causadas por mutaciones en alguno de los más de 260 genes fundamentales para el desarrollo de la retina y de etiología mayoritariamente monogénica (resultado de alteraciones en las secuencias de ADN de genes individuales). Y su prevalencia se sitúa entre 1/750 y 1/5000, dependiendo de la región, el nivel de consanguinidad o la etnia.

El subgrupo clínico más común de las IRD corresponde a la retinosis pigmentaria (aproximadamente la mitad de las IRD). Se caracteriza por la capacidad reducida para percibir la luz y por la pérdida progresiva del campo visual, y afecta a unas 20 a 30 personas por cada 100.000. Por otro lado, la amaurosis congénita de Leber (LCA, por sus siglas en inglés) es menos común, afecta aproximadamente dos o tres personas por cada 100.000, pero es más grave con un inicio más temprano y una progresión más rápida de la nictalopía (incapacidad de ver o percibir con luz tenue) y el nistagmo. En Colombia no se dispone a la fecha de estadísticas locales respecto a la incidencia específica de retinosis pigmentaria, LCA u otras distrofias retinianas hereditarias.

Por otro lado, el 2% de la retinosis pigmentaria y 8% a 16% de los diagnósticos de LCA presentan mutaciones en el gen RPE65, un gen expresado en las células del epitelio

pigmentario de la retina (RPE) que codifica una enzima crítica para el ciclo visual. Todos los pacientes con IRD asociados a RPE65 suelen desarrollar síntomas durante el primer año de vida, discapacidad visual grave o ceguera al nacer. La gravedad y progresión de la enfermedad presenta variabilidad intrafamiliar e interfamiliar pero se deteriora inevitablemente hacia la ceguera en la edad adulta temprana, hacia los 40 años”.

Presenta información preclínica correspondiente a estudios *in vitro*, que evidencian expresión de proteínas de dos vectores de gen específico. Allega otros estudios de toxicología en diferentes modelos animales, sin que se detectaran efectos relevantes en seguridad.

Allega estudios clínicos fase 1 de seguridad y ajuste de dosis (Estudio 101) en el que 12 sujetos recibieron inyecciones subretinianas unilaterales de voretigen neparvovec; un estudio de seguimiento (Estudio 102) en el que se administró voretigen neparvovec en el ojo contralateral en 11 de los 12 sujetos que participaron en el estudio 101. El análisis agrupado de eficacia preliminar de diez participantes mostró mejoría en la movilidad media (MLMT) y la sensibilidad a la luz de campo completo (FST), en comparación con datos de la línea de base. En estos estudios se encontró que el medicamento parece seguro y bien tolerado y sugiere mejoría de función visual, especialmente en condiciones de niveles bajos de luz.

Con base en los resultados del estudio 101 se desarrolló una prueba para la evaluación de los desenlaces en los siguientes estudios: prueba de movilidad con multiluminancia (MLMT), para medir los cambios en la función visual según el nivel de luminosidad, evalúa la capacidad de un sujeto para recorrer un trayecto con precisión y a un ritmo razonable en 7 niveles diferentes de iluminación ambiental.

Dentro de los estudios de soporte principal de eficacia y seguridad, se encuentra el ensayo 301, fase 3, abierto, de seguridad y eficacia en sujetos con amaurosis congénita de Leber (LCA) utilizando un vector viral adeno-asociado para liberar el gen RPE65 humano en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) [AAV2-hRPE65v2-301]. Participaron 31 pacientes con diagnóstico confirmado de LCA debido a mutación genética RPE65 con presencia de suficientes células retinianas viables (un área de la retina dentro del polo posterior de > 100 micras de espesor, según lo estimado por el investigador). En total 20 pacientes recibieron la terapia génica comparados con 9 pacientes de un grupo control que no recibieron la intervención. En el grupo experimental 9 pacientes se ubicaron en subgrupo de >3 años y < 10 años, y 12 pacientes en el subgrupo igual o mayor de 10 años. El desenlace primario de la prueba de movilidad multilumínica (MLMT) bilateral al año de seguimiento, encontró que el cambio desde línea de base en el puntaje de la MLMT fue 1.8 vs 0.2 a favor de la terapia génica ($p < 0.001$). Otros desenlaces como la prueba del umbral de sensibilidad a la luz de campo completo (FST): Luz blanca (FST) fue de $-0.28 \log_{10}(\text{cd.s}/\text{m}^2)$ vs 0,04 en el grupo control. La agudeza visual fue -0.16 LogMAR vs 0.01 en el grupo control, diferencia que no fue estadísticamente significativa. Los eventos adversos serios se presentaron en el 10% de pacientes con la terapia experimental, el 5% correspondió a

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

convulsiones. Otros eventos adversos no serios fueron cataratas (15%), presión intraocular elevada (20%), laceración retiniana (10%), quiste conjuntival (5%), conjuntivitis viral (5%), irritación ocular (5%), dolor ocular (5%) y prurito (5%). El estudio se encuentra en curso, con seguimiento planificado por 15 años. La continuación del estudio anterior de Fase 3 (Estudio 302), incluyó los 9 sujetos de control, los cuales se cruzaron y recibieron tratamiento, con resultados similares en eficacia y seguridad. Se han evaluado pacientes hasta 3 y 4 años después de la terapia sin cambios importantes en el desenlace primario.

Con base en lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el balance beneficio/riesgo del medicamento en la indicación solicitada, dado que se soporta en estudios abiertos en los que la evaluación del desenlace tiene un componente subjetivo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la evaluación habitual de agudeza visual y los efectos adversos asociados con la administración del medicamento fueron frecuentes y serios, lo que se suma al reducido tamaño de muestra y al corto tiempo de seguimiento.

La Sala recomienda requerir al interesado para:

-Explicar cuál es la relevancia clínica de la diferencia encontrada en el desenlace principal, prueba de movilidad multilumínica (MLMT), dado que es una prueba desarrollada específicamente para estos estudios, los cuales fueron abiertos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de agudeza visual que habitualmente se utilizan en pacientes con alteraciones retinianas.

-Justificar la indicación en niños menores de 4 años, teniendo en cuenta que en los estudios clínicos no se incluyeron pacientes en estos subgrupos.

-Explicar las ventajas para recomendar la administración del medicamento en ambos ojos dada la severidad de posibles eventos adversos y la incertidumbre en relación con los mismos por reducido número de pacientes expuestos al medicamento y un corto tiempo de seguimiento, la Sala considera importante determinar las diferencias en beneficios y riesgos entre administrar el medicamento en un solo ojo o en ambos ojos.

-Aclarar si la administración del medicamento se recomienda independientemente de la agudeza visual del paciente, dado que en el estudio fase 3 se incluyeron pacientes con agudeza visual corregida menor que 20/60 en ambos ojos.

-Justificar por qué no incluye en la información farmacológica, IPP, inserto y declaración sucinta:

- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de sus excipientes e inflamación activa intraocular.
- **Eventos adversos:** convulsiones

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Advertencias:** Pueden producirse alteraciones visuales temporales, como visión borrosa y fotofobia, durante las semanas que siguen al tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional
- **sanitario si persisten las alteraciones visuales.** Los pacientes deben evitar nadar debido a un mayor riesgo de infección. Los pacientes deben evitar la actividad física extenuante debido a un mayor riesgo de lesión en el ojo. Los pacientes pueden reanudar la natación y las actividades extenuantes, después de un mínimo de una a dos semanas, por consejo de su profesional sanitario.
- **Trazabilidad:** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente en la historia clínica.

Con respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, no procede dado que la molécula que ejerce la actividad terapéutica es un análogo natural.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. ABXEDA E

Expediente : 20237880
Radicado : 20221211398
Fecha : 14/09/2022
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

ABXEDA E está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

ABXEDA E está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

ABXEDA E está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con ABXEDA E en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2.

ABXEDA E está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. ABXEDA E, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

ABXEDA E está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario

ABXEDA E está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

ABXEDA E en combinación con topotecán o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF

ABXEDA E en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir tratamiento con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E y todos los pacientes con perforación

GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI- vaginales.

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse

Events [NCI-CTCAE] versión 3.0) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E . Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de ABXEDA E en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABXEDA E .

Complicaciones en la cicatrización

El bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse el tratamiento durante al menos los 28 días posteriores a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con ABXEDA E debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con ABXEDA E que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con ABXEDA E . No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v.3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta en un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron ABXEDA E en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con ABXEDA E .

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Durante el tratamiento con bevacizumab, los pacientes pueden encontrarse en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolias pulmonares.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con ABXEDA E se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab presentan un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ABXEDA E (NCI-CTCAE v.3)

Los pacientes con metástasis no tratadas del SNC fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, en base a procedimientos diagnósticos por imagen o a signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. Se deben monitorizar los pacientes con

signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con ABXEDA E en casos de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información acerca del perfil de seguridad del bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida ni en pacientes que han recibido una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>2,5$ ml de sangre roja) no deben ser tratados con ABXEDA E .

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con ABXEDA E , este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con ABXEDA E a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia en la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas.

Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente ABXEDA E y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de ABXEDA E no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de ABXEDA E formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: 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 tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales, o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia, ^{b,d} Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{de} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgi				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Quando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^aPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^bLos términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^cBasado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^dPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^eLas fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginal.

^fObservado solo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral

de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

aLos términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

bPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

cPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

dLas fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI- vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin

necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI- vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.ç

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según

los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI.CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E . En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una

correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento

médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el

15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión y Experiencia poscomercialización)

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se

recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia,

en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

ABXEDA E no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se

determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración: perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

ABXEDA E debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino ABXEDA E se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de ABXEDA E en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ABXEDA E y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de

un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de ABXEDA E cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ABXEDA E en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario Tratamiento en primera línea:

ABXEDA E se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de ABXEDA E en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

ABXEDA E se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de ABXEDA E en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

ABXEDA E se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Cuando ABXEDA E se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1–5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

ABXEDA E se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20221211398
- Información para prescribir versión 1 allegada mediante radicado No. 20201008331

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita evaluación farmacológica para ABXEDA E® cuyo principio activo es bevacizumab 25 mg/mL concentrado para solución para infusión.

Presenta ejercicio de comparabilidad del que no surgen inquietudes sobre la similaridad con respecto al producto innovador.

Presenta cuatro estudios de bioequivalencia: MB02-A- 02-17 (NCT03293654) en 114 voluntarios sanos, MB02-A- 05-18 (NCT04238663) en 114 voluntarios, MB02-A- 04-18 (NCT0423865048) en voluntarios sanos y BEVZ92- A-01-13 (NCT02069704) en 142 pacientes con cáncer de colon metastásico, en los cuales no se encontraron diferencias significativas en biodisponibilidad, seguridad o inmunogenicidad.

Como soporte clínico presenta el estudio STELLA (NCT03296163) doble ciego, que incluyó 627 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, 315 de los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir ABXEDA E® (MB02) y 312 para recibir Avastin®; en la semana 52 la tasa de respuesta objetiva (ORR) en la población por intención de tratar fue comparable, en los que recibieron ABXEDA E® (ORR del 40,3 %; IC del 95 %: 34,9 a 46,0) frente a Avastin® (ORR del 44,6 %; IC del 95 % : 39,0 a 50,3) en combinación con carboplatino y paclitaxel; RR de 0,910 (90 % IC: 0,780 a 1,060) estuvo dentro de los límites del margen de similitud predefinido (0,73, 1,36); resultados similares se encontraron en otras variables medidas.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en lo anterior la Sala recomienda ajustar las indicaciones a las aprobadas en Colombia para bevacizumab.

Adicionalmente, la Sala remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte, numeral 3.6.4.

Así mismo, la IPP e inserto deben ajustarse al presente concepto.

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

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

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

Composición:

Inmunoglobulina G Humana Normal 50mg

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia

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

Síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía desmielinizante subaguda)

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

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de este medicamento

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias

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

motivo, los médicos deben explicar plenamente los riesgos y minimizar la administración a los pacientes después de una cuidadosa revisión de su condición.

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

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

Precauciones

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

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

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

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia

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

Terapia de combinación con antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves.

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

Púrpura trombocitopénica idiopática

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

4. Síndrome de Guillain-Barré

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

Enfermedad de Kawasaki

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

Hay dos programas de tratamiento alternativos:

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

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

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

Velocidad de infusión

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

Condición de venta: Venta con formula medica

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

- Evaluación farmacológica
Inserto Versión IN3G_6801_01

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al Acta No. 06 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva Forma Farmacéutica

3.3.2.1 PROLASTIN® C LIQUID

Expediente : 20236924
Radicado : 20221197575
Fecha : 02/09/2022
Interesado : Grifols Colombia LTDA

Composición: cada vial de 20 ml contiene 1000 mg de Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (Humano)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prolastin C Liquid es un inhibidor de alfa1-proteinasa (humano) (alfa1-PI) indicado para la terapia crónica de aumento y de mantenimiento de adultos con enfisema clínicamente comprobado debido a la deficiencia hereditaria grave de alfa1-PI (deficiencia de antitripsina alfa1).

Prolastin C Liquid aumenta los niveles séricos antigénicos y funcionales (capacidad de inhibición de la elastasa de los neutrófilos, ANEC) y los niveles antigénicos del líquido del revestimiento epitelial pulmonar de alfa1-PI.

Contraindicaciones:

Individuos con deficiencias selectivas de IgA que tienen anticuerpos contra IgA.
Hipersensibilidad al producto, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Vigile los signos vitales y observe al paciente con atención durante la infusión. Los primeros signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir prurito, urticaria generalizada, rubefacción; labios, lengua o úvula hinchados, sibilancias, sensación de opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, detenga de inmediato la infusión de Prolastin C Liquid e inicie la terapia correspondiente. Tenga a disposición epinefrina y otras terapias adecuadas para el tratamiento de cualquier reacción anafiláctica o anafilactoide aguda.

Prolastin C Liquid puede contener trazas de IgA. Los pacientes en los que se ha confirmado la presencia de anticuerpos anti-IgA, que pueden estar presentes en los pacientes con

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deficiencia selectiva o grave de IgA, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas potencialmente graves.

Agentes infecciosos transmisibles

Prolastin C Liquid se purifica a partir de plasma humano obtenido de donantes sanos. Cuando se administran productos biológicos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de enfermedades infecciosas debidas a la transmisión de patógenos. No obstante, en el caso de productos preparados a partir de plasma humano, el riesgo de transmisión de agentes patógenos se puede reducir mediante: (1) controles epidemiológicos de la población de donantes y selección de donantes individuales mediante una entrevista médica y el análisis de donaciones individuales y reservas de plasma con el fin de detectar marcadores de infecciones virales; (2) el análisis del plasma para detectar la presencia del material genómico del virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus humano (B19V); y (3) el uso de procedimientos de fabricación que hayan demostrado la capacidad de inactivar/eliminar los agentes patógenos.

Información para pacientes

- Informe a los pacientes los signos de reacciones de hipersensibilidad, incluidos prurito, urticaria generalizada, rubefacción, labios, lengua o úvula hinchados, sibilancia, sensación de opresión en el pecho, disnea, hipotensión y síncope. Informe a los pacientes que, si se presentan estos síntomas, dejen de usar el producto y se comuniquen con su médico o soliciten atención de urgencia de inmediato, según la gravedad de la reacción.

- Informe a los pacientes que Prolastin C Liquid se elabora a partir de plasma humano y puede conllevar un riesgo de transmisión de agentes infecciosos que pueden producir enfermedades. Explique que el riesgo de que Prolastin C Liquid transmita agentes infecciosos se ha reducido mediante el análisis de los donantes de plasma para detectar la exposición previa a determinados agentes infecciosos, el análisis del plasma donado para identificar determinadas infecciones virales y la inactivación o eliminación de agentes infecciosos durante la elaboración.

- Informe a los pacientes que se ha demostrado que la administración de Prolastin C Liquid aumenta el nivel plasmático de alfa1-PI, pero que el efecto de este aumento en las exacerbaciones pulmonares y en la velocidad del progreso del enfisema no se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con la potencia suficiente con ningún producto alfa1-PI.

Se recomienda enfáticamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Prolastin C Liquid al paciente para poder identificar el lote del producto que recibió cada uno.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El tratamiento con Prolastin C Liquid puede dar lugar a reacciones conocidas como fiebre, síntomas gripales, disnea, urticaria, náuseas, etc.

Sin embargo, pueden producirse reacciones inmunológicas poco comunes o raras, como ocurre con cualquier tratamiento proteico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad o reacción alérgica a la administración anterior. Esto incluiría reacciones alérgicas como urticaria o disnea, y muy raramente anafilaxia.

Los síntomas de posible origen inmunológico deben ser evaluados antes de que los pacientes vuelvan a recibir la terapia.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ajusta a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención

- muy frecuente (>1/10)
- frecuente (>1/100 a <1/10)
- poco frecuente (>1/1,000 a <1/100)
- rara (>1/10.000 a <1/1,000)
- muy rara (<1/10,000)
- frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas se observaron durante el tratamiento con Prolastin C Liqui en un ensayo clínico con 32 sujetos expuestos al producto con un total de 252 infusiones.

Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Fatiga	Frecuente	Poco frecuente
Investigaciones	Disminución del recuento de plaquetas	Frecuente	Poco frecuente
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Contusion	Frecuente	Poco frecuente

Fuente: el ensayo comparativo aleatorizado y doblemente ciego de Prolastin C liquid frente a Prolastin C liofilizado (GTI1402)

Experiencia postcomercialización

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Debido a que la notificación posterior a la comercialización de las reacciones adversas es voluntaria y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

Se han observado los siguientes efectos no deseados durante el tratamiento con Prolastin C Liquid:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC por sus siglas en inglés)	Reacción adversa	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
--	------------------	-------------------------	-------------------------

Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza	Desconocida	Desconocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Desconocida	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea	Desconocida	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, Prurito	Desconocida	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Escalofríos, Fatiga, Malestar, Enfermedad parecida a la gripe	Desconocida	Desconocida

Interacciones

Haga la infusión de Prolastin C Liquid por separado, sin mezclar con otros fármacos ni soluciones diluyentes.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

La dosis recomendada de Prolastin C Liquid es de 60 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa una vez a la semana.

No se han realizado estudios de rango de dosis con criterios de valoración de la eficacia con ningún producto de alfa1-PI.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión dic. 2021 allegado mediante radicado No. 20221197575
- Información para prescribir versión dic. 2021 allegado mediante radicado No. 20221197575

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para nueva forma farmacéutica PROLASTIN® C LIQUID cuyo principio activo es Inhibidor de Alfa1-Proteinasa (Humano) cada vial de 20 ml contiene 1000 mg forma farmacéutica solución inyectable. Como soporte presenta estudio de bioequivalencia GTi1402 NCT02282527 respecto al liofilizado, que incluyó 30 pacientes hombres con deficiencia de alfa-1-antitripsina, cruzado a las 8 semanas y seguimiento adicional de otras 4 semanas, los parámetros farmacocinéticos estuvieron dentro del rango de aceptación y no se observaron diferencias en efectos adversos.

Presenta el estudio 100533 (EXACTLE) NCT00263887 Ensayo multicéntrico y aleatorizado con Prolastin® intravenoso para evaluar la frecuencia de las exacerbaciones y la progresión del enfisema mediante tomografía computarizada (TC) multicorte en pacientes con deficiencia congénita de alfa-1-antitripsina (AAT), en total participaron 77 pacientes distribuidos en el grupo de prolastin 38 y en el grupo placebo 39; a los 2 años se evaluó el desenlace tasa de progresión del enfisema determinado por el cambio en el percentil 15 de la densidad pulmonar medida por tomografía computarizada anual de pulmón, encontrándose una media del descenso de la densidad pulmonar de -1.384 ± 0.320 comparado con -2.241 ± 0.333 con el grupo placebo, la

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

diferencia estimada fue 0.857 ± 0.461 ($p=0.068$). Otros desenlaces como la modificación de las exacerbaciones, FEV1 y calidad de vida tampoco tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados de seguridad fueron los esperados para este medicamento.

Los estudios clínicos no demuestran eficacia para disminuir el número de exacerbaciones, mejorar calidad de vida o disminuir mortalidad, por lo que la Sala solicita al interesado presentar información clínica actualizada que permita evaluar el balance beneficio riesgo de Inhibidor de Alfa1-Proteinasas (Humano) en la indicación propuesta a la luz del estado del arte.

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

Respecto a la solicitud de declaración de nueva entidad química y protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002, la Sala considera que no es procedente debido a que el principio activo es un producto biológico de origen natural que adicionalmente se encuentra en norma farmacológica.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. Lynparza® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20221133435
Fecha : 5/07/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lynparza está indicado como monoterapia para:

Cáncer de ovario

- 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.

Cáncer de seno

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata

- 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/osomática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones advertencias
- Inserto Doc. ID-003944969 Versión 8.0 allegado mediante radicado 20221133435
- IPP Clave 2-2022 allegado mediante radicado 20221133435

Nuevas indicaciones

Cáncer de ovario

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.

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 (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab.

Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino

Cáncer de próstata

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.

Nueva dosificación / grupo etario

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza

Cáncer metastásico de mama HER2-negativo:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC):

Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA: Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de mama metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal:

Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 –50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático:

Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis (véase sección 5.2). Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de < de 6 meses a > de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico constante. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que Olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de Olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nueva reacciones advertencias

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza y 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab, el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Raro	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Rare

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dermatitis	Infrecuentes	Rare
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-
Trastornos Vasculares	Tromboembolismo Venoso ^a	Frecuentes	Frecuentes

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
 Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido.
 Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofilico reducido.
 Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.
 Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.
 Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa
 Tos incluye PTs de tos y tos productiva.
 Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo
 Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.
 Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.
 Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso.
 Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.
 Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y trombosis venosa.

* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con Olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron Olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo Olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del Olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo Olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de Olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre Olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 51%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Analizada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que solicita evaluación farmacológica para olaparib tableta recubierta 150 mg en la indicación “El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2 negativo con mutación BRCA que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante”, la Sala remite al interesado al Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3:

“...Como soporte clínico principal presenta el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo OlimpiA, que incluyó 1836 pacientes, con resultados con una mediana de seguimiento de 3.5 años. En cuanto a los resultados de eficacia, tanto para la “supervivencia libre de enfermedad invasiva” (IDFS), como para la “supervivencia libre de enfermedad a distancia” (DDFS), la diferencia con el placebo es modesta, aunque estadísticamente significativa, (IDFS a los 4 años: 7.3% y DDFS a los 4 años: 7.4%). Las curvas de Kaplan-Meier tampoco muestran diferencias marcadas. Para la OS, a los 4 años la diferencia es de 3.4% (89.8% versus 86.4% pacientes vivos por grupo). Por otra parte en lo referente a eventos adversos hay marcadas diferencias en efectos adversos grado 3, 24.5% versus 11.3% tales como anemia, neutropenia; sin que se evidencien diferencias en las evaluaciones de calidad de vida. Es decir, si bien las diferencias en los desenlaces señalados es estadísticamente significativa, el balance de eficacia y seguridad es incierto o limitado, por lo que la Sala solicita información clínica adicional de eficacia y seguridad que permita despejar esta incertidumbre...”

3.4.1.2. NINLARO® 3 MG

Expediente : 20147970
Radicado : 20211041513 / 20211249389 / 20221189696
Fecha : 24/08/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 4,3 mg de Ixazomib Citrato equivalentes a 3 mg de Ixazomib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

Ninlaro en combinación con lenalidomida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2022027029 del 08 de agosto de 2022, en el sentido de:

REVOQUE el artículo primero de la Resolución No 2022027029 del 08 de agosto de 2022 respecto a la modificación de la indicación, del Inserto y la IPP VersiónCCDS4.1, negada de acuerdo con el concepto emitido en el acta 08 de 2022, numeral 3.4.1.2 de la SEMNNIMB.

CONCEPTO: Analizada la información del interesado en el recurso de reposición la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos no encuentra elementos para desvirtuar lo conceptuado en el Acta No. 08 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2; la Sala subraya que los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 no mostraron cambios significativos en los desenlaces de sobrevida global del producto de la referencia versus el placebo. El análisis por subgrupos sugiere posibles beneficios para pacientes con 2-3 terapias previas y de alto riesgo, contrario a lo solicitado en la indicación: 1 terapia previa y sin que figure el alto riesgo.

3.4.1.3. TRAMACONTIN® 150 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20007654
Radicado : 20221190456
Fecha : 24/08/2022
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. no administrar conjuntamente con inhibidores de la mao o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otrospsicótopos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021allegado mediante solicitud inicial

Nuevas indicaciones

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Estos comprimidos están indicados en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Nueva dosificación y grupo etario

Vía de administración

Uso oral

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. Por lo general, se debe seleccionar la dosis correcta efectiva más baja para la analgesia. La dosis correcta para cada paciente individual es la que controla el dolor sin efectos secundarios tolerables durante 24 horas completas. Se debe calcular la dosis diaria total de los pacientes que pasan de preparaciones de tramadol de liberación inmediata y comenzar con la dosis más cercana en el rango de TRAMACONTIN®. Se recomienda que los pacientes se ajusten lentamente a dosis más altas para minimizar los efectos secundarios transitorios. Se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento a intervalos regulares, ya que se han

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

notificado síntomas de abstinencia y dependencia. No se debe exceder una dosis diaria total de 400 mg excepto en circunstancias clínicas especiales.

Antes de iniciar el tratamiento con opioides, se debe mantener una discusión con los pacientes para establecer una estrategia para finalizar el tratamiento con tramadol con el fin de minimizar el riesgo de adicción y síndrome de abstinencia.

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis inicial habitual es un comprimido de 150 mg al día. Si no se logra el alivio del dolor, la dosis debe aumentarse hasta que se logre el alivio del dolor.

Pacientes geriátricos:

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, la eliminación puede prolongarse. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe extenderse de acuerdo con los requisitos del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, se debe considerar cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación de acuerdo con los requisitos del paciente.

Dado que el tramadol se elimina muy lentamente mediante hemodiálisis o hemofiltración, normalmente no es necesaria la administración posterior a la diálisis para mantener la analgesia.

Población pediátrica menores de 12 años:

TRAMACONTIN® no se ha estudiado en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRAMACONTIN® y el producto no debe usarse en niños.

Método de administración

Estos comprimidos deben tomarse a intervalos de 24 horas y deben tragarse enteros y no partidos, triturados o masticados.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicofármacos. Tramadol no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a su retirada.

Tramadol no debe utilizarse para el tratamiento de abstinencia de narcóticos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones o advertencias

Farmacodependencia, tolerancia y potencial de abuso

Para todos los pacientes, el uso prolongado de este producto puede conducir a la farmacodependencia (adicción), incluso a dosis terapéuticas. Los riesgos aumentan en personas con antecedentes actuales o pasados de trastorno por abuso de sustancias (incluido el abuso de alcohol) o trastorno de salud mental (p. ej., depresión mayor).

Es posible que se necesite apoyo y control adicionales al prescribir a pacientes con riesgo de uso indebido de opioides.

Se debe realizar un historial completo del paciente para documentar los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los medicamentos obtenidos en línea, y las condiciones médicas y psiquiátricas pasadas y presentes.

Los pacientes pueden encontrar que el tratamiento es menos efectivo con el uso crónico y expresar la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo nivel de control del dolor que experimentaron inicialmente. Los pacientes también pueden complementar su tratamiento con analgésicos adicionales. Estos podrían ser signos de que el paciente está desarrollando tolerancia. Se deben explicar al paciente los riesgos de desarrollar tolerancia.

El uso excesivo y el mal uso pueden provocar una sobredosis y/o la muerte. Es importante que los pacientes utilicen únicamente los medicamentos que les hayan recetado en la dosis que les han recetado y que no se los den a nadie más.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de mal uso, abuso o adicción.

La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe revisarse periódicamente. síndrome de abstinencia de drogas

Antes de comenzar el tratamiento con cualquier opioide, se debe conversar con los pacientes para establecer una estrategia de abstinencia para finalizar el tratamiento con tramadol.

El síndrome de abstinencia del fármaco puede ocurrir tras la interrupción brusca del tratamiento o la reducción de la dosis. Cuando un paciente ya no requiere terapia, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción gradual de una dosis alta puede llevar semanas o meses.

El síndrome de abstinencia de fármacos opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpaciones. También pueden desarrollarse otros síntomas como irritabilidad, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblores, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca.

Si las mujeres toman este medicamento durante el embarazo, existe el riesgo de que sus recién nacidos experimenten el síndrome de abstinencia neonatal.

Hiperalgnesia

La hiperalgnesia se puede diagnosticar si el paciente que recibe terapia con opioides a largo plazo presenta un aumento del dolor. Esto podría ser cualitativamente y anatómicamente distinto del dolor relacionado con la progresión de la enfermedad o del dolor irruptivo resultante del desarrollo de tolerancia a los opioides. El dolor asociado con la hiperalgnesia tiende a ser más difuso que el dolor preexistente y menos definido en calidad. Los síntomas de hiperalgnesia pueden resolverse con una reducción de la dosis de opioides.

Tramadol no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de morfina.

Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo

craneoencefálico, lesiones intracraneales, aumento de la presión intracraneal, deterioro grave de la función hepática o renal, en pacientes en estado de shock o con un nivel de conciencia reducido de origen incierto y con estreñimiento.

El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con depresión respiratoria, o si se administran concomitantemente fármacos depresores del SNC, ya que no se puede excluir la posibilidad de depresión respiratoria en estas situaciones. A dosis terapéuticas se ha notificado con poca frecuencia depresión respiratoria.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas.

Síndrome de serotonina

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, en pacientes que reciben tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o tramadol solo. Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado,

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se recomienda una cuidadosa observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele provocar una rápida mejoría.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

Se han informado convulsiones a dosis terapéuticas y el riesgo puede aumentar con dosis que excedan el límite de dosis diaria superior habitual. Los pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibles de sufrir convulsiones solo deben ser tratados con tramadol si existen razones de peso. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes que toman tramadol y medicación concomitante que puede reducir el umbral convulsivo. Por lo tanto, Tramadol debe usarse con precaución en pacientes propensos a trastornos convulsivos.

Metabolismo CYP2D6

Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente tiene una deficiencia o carece por completo de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica puede tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos secundarios de toxicidad por opioides incluso a las dosis prescritas comúnmente.

Los síntomas generales de toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos severos, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden poner en peligro la vida y muy raramente pueden ser fatales. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	% de prevalencia
africano/etíope	29%
afroamericano	3,4% a 6,5%
asiático	1,2% a 2%
caucásico	3,6% a 6,5%
Griego	6,0%
húngaro	1,9%
del norte de Europa	1% a 2%

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

Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones, los analgésicos opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir, por ejemplo, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, tensión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Población pediátrica

Uso postoperatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada de que el tramadol administrado en el postoperatorio en niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño, condujo a eventos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se debe tener extrema precaución cuando se administra tramadol a niños para el alivio del dolor posoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida la depresión respiratoria.

Niños con función respiratoria comprometida

No se recomienda el uso de tramadol en niños en quienes la función respiratoria podría verse comprometida, incluidos trastornos neuromusculares, afecciones cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias superiores, trauma múltiple o procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia forman la base para la clasificación de los efectos indeseables:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Muy común	Común	Poco común	Extraño	Muy raro	No conocida
Sistema inmunitario trastornos				Hipersensibilidad Respuestas anafilácticas y anafilactoides		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Disminución del apetito		Hipoglucemia
Desórdenes psiquiátricos				alucinaciones Pesadilla estado de ánimo alterado Estado de ánimo eufórico Disforia Disminución de la actividad Espejismo estado confusional		Farmacodependencia (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Somnolencia	Dolor de cabeza	Parestesia Hiperactividad psicomotora Trastorno cognitivo Alteración sensorial Juicio deteriorado Embargo		Síndrome de apnea del sueño Síndrome de serotonina
Trastornos oculares				Visión borrosa		
Trastornos cardíacos			Palpitaciones Taquicardia	bradicardia		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión Colapso circulatorio	Hipertensión enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Empeoramiento del asma Depresión respiratoria. broncoespasmo sibilancias		hipo
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas	vómitos Boca seca	Náusea Estreñimiento Malestar abdominal	Diarrea		
Trastornos hepato biliares					Aumento de las enzimas	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Muy común	Común	Poco común	Extraño	Muy raro	No conocida
					hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis	Prurito Sarpullido Urticaria	angioedema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios				Trastornos de la micción disuria Retención urinaria		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio			Síndrome de abstinencia de drogas que puede incluir: • agitación; • ansiedad; • nerviosismo; • insomnio; • hipercinesia; • temblor; • síntomas gastrointestinales.			Astenia Síndrome de abstinencia de drogas neonatal Tolerancia a las drogas

Población pediátrica

El síndrome de abstinencia neonatal puede ocurrir en niños nacidos de madres que toman tramadol, sin embargo, se desconoce la frecuencia.

Como estos comprimidos están elaborados con una matriz insoluble a partir de la cual se libera gradualmente el principio activo, el paciente puede notar la matriz en sus heces.

Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis son típicos de otros analgésicos opioides e incluyen miosis, vómitos, colapso circulatorio, sedación y coma, convulsiones y depresión respiratoria. También se ha informado el síndrome de serotonina. En casos severos, la sobredosis de tramadol puede tener un desenlace fatal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de sobredosis y asegurarse de que sus familiares y amigos también sean conscientes de estos signos y busquen ayuda médica inmediata si se presentan.

Administración

Se debe mantener una vía aérea permeable. Los antagonistas de opioides puros, como la naloxona, son antídotos específicos contra los síntomas de la sobredosis de opioides inducida por tramadol, aunque no antagonizarán los efectos inhibidores de tramadol sobre la recaptación de MAO o los efectos de liberación de serotonina. Se deben emplear otras medidas de apoyo según sea necesario. La naloxona debe usarse para revertir la depresión respiratoria; los ataques se pueden controlar con diazepam. En caso de sobredosis por ingesta oral, considere carbón activado si el paciente se presenta dentro de la hora posterior a la ingestión de tramadol, siempre que se puedan proteger las vías respiratorias del paciente.

Aunque puede parecer razonable suponer que la administración posterior de carbón activado puede ser beneficiosa para las preparaciones de liberación prolongada y los medicamentos que retardan el vaciamiento gástrico, no hay pruebas de ensayos clínicos que respalden esto.

Tramadol se elimina mínimamente del suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con tramadol con hemodiálisis o hemofiltración solos no es adecuado para la intoxicación.

Nuevas interacciones

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante. Los fármacos que deprimen el SNC incluyen, entre otros: otros opioides (incluidos los antitusivos y la terapia de sustitución), ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepresivos, fenotiazinas, barbitúricos y alcohol.

Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar el síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal. condición (El tratamiento simultáneo con carbamazepina puede acortar el efecto analgésico como resultado de una reducción de los niveles séricos de tramadol y su metabolito activo.

La administración conjunta con cimetidina se asocia con una pequeña prolongación de la vida media de tramadol, pero esto no es clínicamente relevante.

La administración conjunta de ritonavir puede aumentar las concentraciones séricas de tramadol y provocar toxicidad por tramadol.

En raras ocasiones se ha producido toxicidad por digoxina durante la coadministración de digoxina y tramadol.

Agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina); El efecto analgésico del tramadol, que es un agonista puro, puede reducirse y puede producirse un síndrome de abstinencia.

Ha habido informes aislados de interacción con anticoagulantes cumarínicos que dan como resultado un aumento del INR, por lo que se debe tener cuidado al comenzar el tratamiento con tramadol en pacientes que toman anticoagulantes.

El efecto analgésico del tramadol está mediado en parte por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y el aumento de la liberación de serotonina (5-HT). En estudios, la aplicación pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, modificación de dosificación y grupo etario, modificación de contraindicaciones, modificación de precauciones o advertencias, modificación de reacciones adversas, modificación de interacciones e inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021 allegado mediante solicitud inicial (20221190456), para el producto Tramacontin® 150 mg comprimidos de liberación prolongada, principio activo tramadol clorhidrato.

Revisada la documentación allegada la Sala encuentra que el interesado no presenta información clínica que soporte la indicación en adolescentes a partir de 12 años y le manifiesta que el texto de la indicación queda así:

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico indicado en mayores de 18 años para el dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.

Por consiguiente, debe ajustar el resto de información farmacológica incluyendo Contraindicaciones; Dosificación y grupo etario; Precauciones o advertencias; Reacciones adversas; Interacciones; Inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021, etc al grupo etario aprobado (mayores de 18 años).

Así mismo en precauciones, advertencias y posología debe incluir la siguiente aclaración: por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

Adicionalmente, la Sala aclara el Acta No. 02 de 2022 SEM, numeral 3.1.3.1., en el sentido de precisar que la indicación y la posología es la siguiente:

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico indicado en mayores de 18 años para el dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.

Posología:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Por lo general, se debe elegir la dosis efectiva más baja de analgésicos. No se debe exceder una dosis diaria de 400 mg de tramadol.

A menos que se indique lo contrario, debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos

La dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día, mañana y tarde. Si el nivel de analgesia es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 150 mg o 200 mg de clorhidrato de tramadol, dos veces al día.

No debe administrarse durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad, dolor moderado a severo de origen oncológico, en que podría ser aconsejable un tratamiento prolongado, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo

Población pediátrica

Tramadol está contraindicado en menores de 18 años

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal, en diálisis y daño hepático.

En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, el intervalo de dosificación debe extenderse según las necesidades

de los pacientes. Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática grave.

Forma de administración

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse y deben tomarse enteras con una cantidad suficiente de bebida, independientemente de las comidas.

Por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

La Sala encuentra que de acuerdo con el estado del arte, evidencia con alto riesgo de sesgo sugiere que los opiodes podrían producir un alivio modesto y transitorio en algunos pacientes con dolor crónico no oncológico, lo cual no compensa el riesgo de adicción asociado. (ejemplos de publicaciones científicas que evidencian el modesto alivio del dolor crónico no oncológico: Comparative Effectiveness Review Number 229. AHRQ Publication No. 20-EHC011 April 2020, Jason W. Busse, DC, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018; 320 (23): 2448-2460. doi: 10.1001 / jama.2018.18472, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.).

Adicionalmente, se aclara que el presente concepto aplica para los productos que contengan tramadol solo y en asociaciones a dosis fijas.

3.4.1.4. TRAMACONTIN® 200 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20007655
Radicado : 20221190461
Fecha : 24/08/2022
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 200 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. no administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. en situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021allegado mediante solicitud inicial

Nuevas indicaciones

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

Estos comprimidos están indicados en adultos y adolescentes a partir de 12 años.

Nueva dosificación y grupo etario

Vía de administración

Uso oral

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. Por lo general, se debe seleccionar la dosis correcta efectiva más baja para la analgesia. La dosis correcta para cada paciente individual es la que controla el dolor sin efectos secundarios tolerables durante 24 horas completas. Se debe calcular la dosis diaria total de los pacientes que pasan de preparaciones de tramadol de liberación inmediata y comenzar con la dosis más cercana en el rango de TRAMACONTIN®. Se recomienda que los pacientes se ajusten lentamente a dosis más altas para minimizar los efectos secundarios transitorios. Se debe evaluar la necesidad de continuar el tratamiento a intervalos regulares, ya que se han notificado síntomas de abstinencia y dependencia. No se debe exceder una dosis diaria total de 400 mg excepto en circunstancias clínicas especiales.

Antes de iniciar el tratamiento con opioides, se debe mantener una discusión con los pacientes para establecer una estrategia para finalizar el tratamiento con tramadol con el fin de minimizar el riesgo de adicción y síndrome de abstinencia.

Adultos y niños mayores de 12 años:

La dosis inicial habitual es un comprimido de 150 mg al día. Si no se logra el alivio del dolor, la dosis debe aumentarse hasta que se logre el alivio del dolor.

Pacientes geriátricos:

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínicamente manifiesta. En pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, la eliminación puede prolongarse. Por lo tanto, si es necesario, el intervalo de dosificación debe extenderse de acuerdo con los requisitos del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, se debe considerar cuidadosamente la prolongación de los intervalos de dosificación de acuerdo con los requisitos del paciente.

Dado que el tramadol se elimina muy lentamente mediante hemodiálisis o hemofiltración, normalmente no es necesaria la administración posterior a la diálisis para mantener la analgesia.

Población pediátrica menores de 12 años:

TRAMACONTIN® no se ha estudiado en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRAMACONTIN® y el producto no debe usarse en niños.

Método de administración

Estos comprimidos deben tomarse a intervalos de 24 horas y deben tragarse enteros y no partidos, triturados o masticados.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicofármacos. Tramadol no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de las dos semanas posteriores a su retirada.

Tramadol no debe utilizarse para el tratamiento de abstinencia de narcóticos.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Farmacodependencia, tolerancia y potencial de abuso

Para todos los pacientes, el uso prolongado de este producto puede conducir a la farmacodependencia (adicción), incluso a dosis terapéuticas. Los riesgos aumentan en personas con antecedentes actuales o pasados de trastorno por abuso de sustancias (incluido el abuso de alcohol) o trastorno de salud mental (p. ej., depresión mayor).

Es posible que se necesite apoyo y control adicionales al prescribir a pacientes con riesgo de uso indebido de opioides.

Se debe realizar un historial completo del paciente para documentar los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta libre y los medicamentos obtenidos en línea, y las condiciones médicas y psiquiátricas pasadas y presentes.

Los pacientes pueden encontrar que el tratamiento es menos efectivo con el uso crónico y expresar la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo nivel de control del dolor que experimentaron inicialmente. Los pacientes también pueden complementar su tratamiento con analgésicos adicionales. Estos podrían ser signos de que el paciente está desarrollando tolerancia. Se deben explicar al paciente los riesgos de desarrollar tolerancia.

El uso excesivo y el mal uso pueden provocar una sobredosis y/o la muerte. Es importante que los pacientes utilicen únicamente los medicamentos que les hayan recetado en la dosis que les han recetado y que no se los den a nadie más.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de mal uso, abuso o adicción.

La necesidad clínica de tratamiento analgésico debe revisarse periódicamente. síndrome de abstinencia de drogas

Antes de comenzar el tratamiento con cualquier opioide, se debe conversar con los pacientes para establecer una estrategia de abstinencia para finalizar el tratamiento con tramadol.

El síndrome de abstinencia del fármaco puede ocurrir tras la interrupción brusca del tratamiento o la reducción de la dosis. Cuando un paciente ya no requiere terapia, se recomienda disminuir la dosis gradualmente para minimizar los síntomas de abstinencia. La reducción gradual de una dosis alta puede llevar semanas o meses.

El síndrome de abstinencia de fármacos opioides se caracteriza por algunos o todos los siguientes síntomas: inquietud, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia, midriasis y palpitaciones. También pueden desarrollarse otros síntomas como irritabilidad, agitación, ansiedad, hipercinesia, temblores, debilidad, insomnio, anorexia, calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarrea, aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia respiratoria o cardíaca.

Si las mujeres toman este medicamento durante el embarazo, existe el riesgo de que sus recién nacidos experimenten el síndrome de abstinencia neonatal.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hiperalgnesia

La hiperalgnesia se puede diagnosticar si el paciente que recibe terapia con opioides a largo plazo presenta un aumento del dolor. Esto podría ser cualitativamente y anatómicamente distinto del dolor relacionado con la progresión de la enfermedad o del dolor irruptivo resultante del desarrollo de tolerancia a los opioides. El dolor asociado con la hiperalgnesia tiende a ser más difuso que el dolor preexistente y menos definido en calidad. Los síntomas de hiperalgnesia pueden resolverse con una reducción de la dosis de opioides.

Tramadol no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de morfina.

Tramadol debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo

craneoencefálico, lesiones intracraneales, aumento de la presión intracraneal, deterioro grave de la función hepática o renal, en pacientes en estado de shock o con un nivel de conciencia reducido de origen incierto y con estreñimiento.

El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con depresión respiratoria, o si se administran concomitantemente fármacos depresores del SNC, ya que no se puede excluir la posibilidad de depresión respiratoria en estas situaciones. A dosis terapéuticas se ha notificado con poca frecuencia depresión respiratoria.

El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir tramadol concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser seguidos de cerca en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores para que estén atentos a estos síntomas.

Síndrome de serotonina

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, en pacientes que reciben tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o tramadol solo. Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una cuidadosa observación del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas. La retirada de los fármacos serotoninérgicos suele provocar una rápida mejoría.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (CSA) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de CSA de manera dependiente de la dosis. En pacientes que presentan CSA, considere disminuir la dosis total de opioides.

Se han informado convulsiones a dosis terapéuticas y el riesgo puede aumentar con dosis que excedan el límite de dosis diaria superior habitual. Los pacientes con antecedentes de epilepsia o susceptibles de sufrir convulsiones solo deben ser tratados con tramadol si existen razones de peso. El riesgo de convulsiones puede aumentar en pacientes que toman tramadol y medicación concomitante que puede reducir el umbral convulsivo. Por lo tanto, Tramadol debe usarse con precaución en pacientes propensos a trastornos convulsivos.

Metabolismo CYP2D6

Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente tiene una deficiencia o carece por completo de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Las estimaciones indican que hasta un 7% de la población caucásica puede tener esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos secundarios de toxicidad por opioides incluso a las dosis prescritas comúnmente.

Los síntomas generales de toxicidad por opioides incluyen confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas pequeñas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En casos severos, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que pueden poner en peligro la vida y muy raramente pueden ser fatales. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

Población	% de prevalencia
africano/etíope	29%
afroamericano	3,4% a 6,5%
asiático	1,2% a 2%
caucásico	3,6% a 6,5%
Griego	6,0%
húngaro	1,9%
del norte de Europa	1% a 2%

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

Insuficiencia suprarrenal

En ocasiones, los analgésicos opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo con glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir, por ejemplo, dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, tensión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

Población pediátrica

Uso postoperatorio en niños

Ha habido informes en la literatura publicada de que el tramadol administrado en el postoperatorio en niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño, condujo a eventos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se debe tener extrema precaución cuando se administra tramadol a niños para el alivio del dolor posoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida la depresión respiratoria.

Niños con función respiratoria comprometida

No se recomienda el uso de tramadol en niños en quienes la función respiratoria podría verse comprometida, incluidos trastornos neuromusculares, afecciones cardíacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias superiores, trauma múltiple o procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes categorías de frecuencia forman la base para la clasificación de los efectos indeseables:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

	Muy común	Común	Poco común	Extraño	Muy raro	No conocida
Sistema inmunitario trastornos				Hipersensibilidad Respuestas anafilácticas y anafilactoides		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Disminución del apetito		Hipoglucemia
Desórdenes psiquiátricos				alucinaciones Pesadilla estado de ánimo alterado Estado de ánimo eufórico Disforia Disminución de la actividad Espejismo estado confusional		Farmacodependencia (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Somnolencia	Dolor de cabeza	Parestesia Hiperactividad psicomotora Trastorno cognitivo Alteración sensorial Juicio deteriorado Embargo		Síndrome de apnea del sueño Síndrome de serotonina
Trastornos oculares				Visión borrosa		
Trastornos cardíacos			Palpitaciones Taquicardia	bradicardia		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión Colapso circulatorio	Hipertensión enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Empeoramiento del asma Depresión respiratoria. broncoespasmo sibilancias		hipo
Desórdenes gastrointestinales	Náuseas	vómitos Boca seca	Náusea Estreñimiento Malestar abdominal	Diarrea		
Trastornos hepato biliares					Aumento de las enzimas	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Muy común	Común	Poco común	Extraño	Muy raro	No conocida
					hepáticas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		hiperhidrosis	Prurito Sarpullido Urticaria	angioedema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				debilidad muscular		
Trastornos renales y urinarios				Trastornos de la micción disuria Retención urinaria		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio			Síndrome de abstinencia de drogas que puede incluir: • agitación; • ansiedad; • nerviosismo; • insomnio; • hipercinesia; • temblor; • síntomas gastrointestinales.			Astenia Síndrome de abstinencia de drogas neonatal Tolerancia a las drogas

Población pediátrica

El síndrome de abstinencia neonatal puede ocurrir en niños nacidos de madres que toman tramadol, sin embargo, se desconoce la frecuencia.

Como estos comprimidos están elaborados con una matriz insoluble a partir de la cual se libera gradualmente el principio activo, el paciente puede notar la matriz en sus heces.

Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de sobredosis son típicos de otros analgésicos opioides e incluyen miosis, vómitos, colapso circulatorio, sedación y coma, convulsiones y depresión respiratoria. También se ha informado el síndrome de serotonina. En casos severos, la sobredosis de tramadol puede tener un desenlace fatal. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de sobredosis y asegurarse de que sus familiares y amigos también sean conscientes de estos signos y busquen ayuda médica inmediata si se presentan.

Administración

Se debe mantener una vía aérea permeable. Los antagonistas de opioides puros, como la naloxona, son antídotos específicos contra los síntomas de la sobredosis de opioides inducida por tramadol, aunque no antagonizarán los efectos inhibidores de tramadol sobre la recaptación de MAO o los efectos de liberación de serotonina. Se deben emplear otras medidas de apoyo según sea necesario. La naloxona debe usarse para revertir la depresión respiratoria; los ataques se pueden controlar con diazepam. En caso de sobredosis por ingesta oral, considere carbón activado si el paciente se presenta dentro de la hora posterior a la ingestión de tramadol, siempre que se puedan proteger las vías respiratorias del paciente.

Aunque puede parecer razonable suponer que la administración posterior de carbón activado puede ser beneficiosa para las preparaciones de liberación prolongada y los medicamentos que retardan el vaciamiento gástrico, no hay pruebas de ensayos clínicos que respalden esto.

Tramadol se elimina mínimamente del suero por hemodiálisis o hemofiltración. Por lo tanto, el tratamiento de la intoxicación aguda con tramadol con hemodiálisis o hemofiltración solos no es adecuado para la intoxicación.

Nuevas interacciones

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante. Los fármacos que deprimen el SNC incluyen, entre otros: otros opioides (incluidos los antitusivos y la terapia de sustitución), ansiolíticos, hipnóticos y sedantes (incluidas las benzodiazepinas), antipsicóticos, antidepresivos, fenotiazinas, barbitúricos y alcohol.

Tramadol puede inducir convulsiones y aumentar el potencial de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (como bupropión, mirtazapina, tetrahidrocannabinol) para causar convulsiones.

El uso terapéutico concomitante de tramadol y fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), los inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos y la mirtazapina pueden causar el síndrome serotoninérgico, un trastorno potencialmente mortal. condición (El tratamiento simultáneo con carbamazepina puede acortar el efecto analgésico como resultado de una reducción de los niveles séricos de tramadol y su metabolito activo.

La administración conjunta con cimetidina se asocia con una pequeña prolongación de la vida media de tramadol, pero esto no es clínicamente relevante.

La administración conjunta de ritonavir puede aumentar las concentraciones séricas de tramadol y provocar toxicidad por tramadol.

En raras ocasiones se ha producido toxicidad por digoxina durante la coadministración de digoxina y tramadol.

Agonistas/antagonistas mixtos (por ejemplo, buprenorfina, nalbufina, pentazocina); El efecto analgésico del tramadol, que es un agonista puro, puede reducirse y puede producirse un síndrome de abstinencia.

Ha habido informes aislados de interacción con anticoagulantes cumarínicos que dan como resultado un aumento del INR, por lo que se debe tener cuidado al comenzar el tratamiento con tramadol en pacientes que toman anticoagulantes.

El efecto analgésico del tramadol está mediado en parte por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y el aumento de la liberación de serotonina (5-HT). En estudios, la aplicación pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondansetrón aumentó los requerimientos de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, modificación de dosificación y grupo etario, modificación de contraindicaciones, modificación de precauciones o advertencias, modificación de reacciones adversas, modificación de interacciones e inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021 allegado mediante solicitud inicial (20221190461), para el producto Tramacontin® 200 mg comprimidos de liberación prolongada, principio activo tramadol clorhidrato.

Revisada la documentación allegada la Sala encuentra que el interesado no presenta información clínica que soporte la indicación en adolescentes a partir de 12 años y le manifiesta que el texto de la indicación queda así:

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico indicado en mayores de 18 años para el dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.

Por consiguiente, debe ajustar el resto de información farmacológica incluyendo Contraindicaciones; Dosificación y grupo etario; Precauciones o advertencias; Reacciones adversas; Interacciones; Inserto e IPP versión V20 del 10 de agosto 2021, etc al grupo etario aprobado (mayores de 18 años).

Así mismo en precauciones, advertencias y posología debe incluir la siguiente aclaración: por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

Adicionalmente, la Sala aclara el Acta No. 02 de 2022 SEM, numeral 3.1.3.1., en el sentido de precisar que la indicación y la posología es la siguiente:

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico indicado en mayores de 18 años para el dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.

Posología:

La dosis debe adaptarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad individual de cada paciente. Por lo general, se debe elegir la dosis efectiva más baja de analgésicos. No se debe exceder una dosis diaria de 400 mg de tramadol.

A menos que se indique lo contrario, debe administrarse de la siguiente manera:

Adultos

La dosis inicial habitual es de 50 a 100 mg de clorhidrato de tramadol dos veces al día, mañana y tarde. Si el nivel de analgesia es insuficiente, la dosis puede aumentarse a 150 mg o 200 mg de clorhidrato de tramadol, dos veces al día.

No debe administrarse durante un período más largo que el absolutamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la intensidad de la enfermedad, dolor moderado a severo de origen oncológico, en que podría ser aconsejable un tratamiento prolongado, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si se requiere proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo

Población pediátrica

Tramadol está contraindicado en menores de 18 años

Pacientes de edad avanzada

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Pacientes con insuficiencia renal, en diálisis y daño hepático.

En pacientes con insuficiencia renal y / o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes, el intervalo de dosificación debe extenderse según las necesidades

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los pacientes. Los comprimidos de liberación prolongada no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática grave.

Forma de administración

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse y deben tomarse enteras con una cantidad suficiente de bebida, independientemente de las comidas.

Por tratarse de un sistema de liberación prolongado no se recomienda su uso en pacientes con dolor agudo.

La Sala encuentra que de acuerdo con el estado del arte, evidencia con alto riesgo de sesgo sugiere que los opiodes podrían producir un alivio modesto y transitorio en algunos pacientes con dolor crónico no oncológico, lo cual no compensa el riesgo de adicción asociado. (ejemplos de publicaciones científicas que evidencian el modesto alivio del dolor crónico no oncológico: Comparative Effectiveness Review Number 229. AHRQ Publication No. 20-EHC011 April 2020, Jason W. Busse, DC, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018; 320 (23): 2448-2460. doi: 10.1001 / jama.2018.18472, 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee.).

Adicionalmente, se aclara que el presente concepto aplica para los productos que contengan tramadol solo y en asociaciones a dosis fijas.

3.4.1.5. CABOMETYX® 40 MG

Expediente : 20172869
Radicado : 20221195243
Fecha : 30/08/2022
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Cabozantinib (S)-Malato 50,69 mg equivalente a Cabozantinib base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones: (Del Registro)

Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir Referencia EMA SmPC versión 6, Revisión Local del texto versión 4 Julio 2022
- Inserto Referencia EMA SmPc Versión 6, Revisión Local del texto versión 4 Julio 2022

Nuevas indicaciones

Carcinoma de Células Renales (CCR)

CABOMETRYX® está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

CABOMETRYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

CABOMETRYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib.

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR). En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días. En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab en el carcinoma de células renales avanzado de primera línea, la reducción de la dosis y la interrupción de la dosis de cabozantinib a consecuencia de un AA se produjo en un 54,1% y un 73,4% de pacientes en el ensayo clínico (CA2099ER). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 9,4% de pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 106 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 68 días.

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 62 % y el 84 %, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 28 días. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda una vigilancia más estrecha.

Hepatotoxicidad

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1.

Cuando cabozantinib se administra en combinación con nivolumab, se ha notificado mayor frecuencia de elevaciones de ALT y AST de grado 3 y 4 relacionados con la monoterapia con cabozantinib en pacientes con CCR avanzado. Deben controlarse las enzimas hepáticas antes del inicio del tratamiento y periódicamente a lo largo del mismo. Se deben seguir las guías de manejo clínico para ambos medicamentos.

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)

desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Encefalopatía hepática

En el estudio de Cancer Hepatocelular (CELESTIAL), se reportó con más frecuencia la encefalopatía hepática en el grupo de cabozantinib que en el grupo de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, disminución del apetito y anomalías electrolíticas. En pacientes con Cancer Hepatocelular con compromiso hepático, estos efectos no hepáticos pueden ser factores precipitantes para el desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos Gastrointestinales

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal (ver sección "Reacciones Adversas"). Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de cáncer hepatocelular (CELESTIAL), se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluido un evento fatal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta, parecían tener un mayor riesgo de desarrollar trombosis de la

vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se informaron eventos hemorrágicos fatales con una incidencia más alta con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a una hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los principales vasos sanguíneos y la presencia de cirrosis hepática subyacente que da lugar a várices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. También fueron excluidos de este estudio los sujetos con várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado.

El estudio de cabozantinib en combinación con nivolumab en primera línea en CCR avanzado (CA2099ER) excluyó pacientes con anticoagulantes a dosis terapéuticas.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

En el estudio CHC (CELESTIAL), se reportaron trombocitopenia y disminución de las plaquetas. Los niveles de plaquetas deben controlarse durante el tratamiento con cabozantinib y la dosis debe modificarse según la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe suspender, en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, hasta que se controle la presión arterial, después de lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib. Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

Advertencias sobre excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Cabozantinib como monoterapia

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib como monoterapia o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	absceso
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia, trombocitopenia
Frecuentes	neutropenia, linfopenia
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	apetito disminuido, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipoalbuminemia
Frecuentes	deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica ^a
Poco frecuentes	convulsiones, accidente cerebrovascular
No conocida	síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	
No conocida	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión, hemorragia ^{b*}

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes	trombosis venosa ⁶ ; trombosis arterial
Poco frecuentes	crisis hipertensiva
No conocida	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea [*] , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	perforación gastrointestinal [*] , pancreatitis, fistula [*] , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	encefalopatía hepática [*]
Poco frecuentes	hepatitis colestática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción
Frecuentes	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor en extremidades
Frecuentes	espasmos musculares, artralgia
Poco frecuentes	osteonecrosis de la mandíbula
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, edema periférico
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^d	
Muy frecuentes	peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada
Frecuentes	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	complicaciones en la cicatrización de las heridas ^e

* Para mayor caracterización Ver sección "Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas"

^a incluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.

^b Incluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia

^c Toda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda

^d Basado en las reacciones adversas notificadas

^e Deterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.

Cabozantinib en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea

Resumen del perfil de seguridad

Cuando se administra cabozantinib en combinación con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab antes de iniciar el tratamiento. Para información adicional sobre el perfil de seguridad de nivolumab en monoterapia, consultar la ficha técnica de nivolumab.

En los datos agrupados de cabozantinib 40 mg diarios en combinación con nivolumab 240 mg cada dos semanas en CCR (n =320), con un seguimiento mínimo de 16 meses, las reacciones adversas graves más frecuentes (incidencia $\geq 1\%$) son diarrea, neumonitis, embolismo pulmonar, neumonía, hiponatremia, fiebre, insuficiencia suprarrenal, vómitos, deshidratación. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) son diarrea, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, dolor musculoesquelético, hipertensión, erupción, hipotiroidismo, disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y moderadas (Grados 1 o 2).

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas identificadas en el estudio clínico de cabozantinib en combinación con nivolumab se listan en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas con cabozantinib en combinación con nivolumab

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	eosinofilia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes	hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)
Poco frecuentes	reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión
Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	hipotiroidismo, hipertiroidismo
Frecuentes	insuficiencia suprarrenal
Poco frecuentes	hipofisitis, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito
Frecuentes	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	disgeusia, mareos, cefalea
Frecuentes	neuropatía periférica
Poco frecuentes	encefalitis autoinmune, síndrome Guillain-Barré, síndrome miasténico
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	tinnitus

Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa
Poco frecuentes	uveítis
Trastornos cardíacos	
Frecuentes	fibrilación auricular, taquicardia
Poco frecuente	miocarditis
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	hipertensión
Frecuentes	trombosis ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy frecuentes	disfonía, disnea, tos
Frecuentes	neumonitis, embolismo pulmonar, epistaxis, derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, estomatitis, dolor abdominal, dispepsia
Frecuentes	colitis, gastritis, dolor bucal, boca seca, hemorroides
Poco frecuentes	pancreatitis, perforación del intestino delgado ^b , glosodinia
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	hepatitis

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, erupción ^c , prurito
Frecuentes	alopecia, piel seca, eritema, cambio de color del pelo
Poco frecuentes	psoriasis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^d , artralgia, espasmo muscular,
Frecuentes	artritis
Poco frecuentes	miopatía, osteonecrosis de la mandíbula, fistula
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	proteinuria
Frecuentes	insuficiencia renal, lesión renal aguda
Poco frecuentes	nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, edema
Frecuentes	dolor, dolor torácico
Exploraciones complementarias^e	
Muy frecuentes	ALT elevada, AST elevada, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hiperglucemia, linfopenia, fosfatasa alcalina elevada, lipasa elevada, amilasa elevada, trombocitopenia, creatinina elevada, anemia, leucopenia, hiperpotasemia, neutropenia, hipercalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, bilirrubina total elevada, hipermagnesemia, hipernatremia, disminución de peso
Frecuentes	colesterol en sangre elevado, hipertrigliceridemia

Las frecuencias de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 pueden no ser totalmente atribuibles a cabozantinib solo, sino que pueden contener contribuciones de la enfermedad subyacente o de nivolumab utilizado en combinación.

- ^a Trombosis es un término compuesto que incluye trombosis venosa portal, trombosis venosa pulmonar, trombosis pulmonar, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis venosa profunda, trombosis venosa pélvica, trombosis de la vena cava, trombosis venosa, trombosis venosa de las extremidades
- ^b Se han notificado casos mortales.
- ^c Erupción es un término compuesto que incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis bullosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción papular, erupción prurítica y erupción medicamentosa
- ^d Dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor musculoesquelético torácico, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor en el cuello, dolor en las extremidades, dolor en la columna vertebral
- ^e Las frecuencias de las exploraciones complementarias reflejan la proporción de pacientes que experimentaron un empeoramiento de los valores basales de laboratorio con la excepción de disminución de peso, colesterol en sangre elevado e hipertrigliceridemia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa, o en pacientes que recibieron Cabometyx 40 mg diarios por vía oral en combinación con nivolumab en CCR avanzado en primera línea.

Perforación gastrointestinal (GI)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de perforación GI fue de 1,3% (4/320) de pacientes tratados. Un caso fue de grado 3, dos de grado 4 y uno fue de grado 5 (mortal).

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib.

Encefalopatía hepática

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR, CABOSUN y CA2099ER).

Diarrea

En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y discontinuación en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER), la incidencia de diarrea se notificó en el 64,7% (207/320) de pacientes tratados; acontecimientos de grado 3-4 en el 8,4% (27/320). La mediana de tiempo hasta el inicio de los acontecimientos fue de 12,9 semanas. Hubo retraso y reducción de la dosis en un 26,3% (84/320) e interrupciones de dosis en un 2,2% (7/320) de pacientes con diarrea, respectivamente.

Fístulas

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de fístula se notificó en 0,9% (3/320) de pacientes tratados y la intensidad fue de grado 1.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

En combinación con nivolumab en el tratamiento del CCR avanzado en primera línea (CA2099ER) la incidencia de hemorragia \geq grado 3 fue del 1,9% (6/320) de pacientes tratados. Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR o CABOSUN o CA2099ER o CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Elevación de las enzimas hepáticas cuando cabozantinib se combina con nivolumab en CCR
En un ensayo clínico de pacientes con CCR previamente no tratados que recibieron cabozantinib en combinación con nivolumab, se observó una incidencia más alta de ALT elevada (10,1%) y

AST elevada (8,2%) de grados 3 y 4 en relación a cabozantinib en monoterapia en pacientes con CCR avanzado (ALT elevada del 3,6% y AST elevada del 3,3% en el estudio METEOR). La mediana de tiempo hasta la aparición de ALT o AST elevadas de grado > 2 fue de 10,1 semanas (rango: 2 a 106,6 semanas, n=85). En pacientes con ALT o AST elevadas de grado > 2 las elevaciones se resolvieron hasta grado 0-1 en un 91% con una mediana de tiempo hasta la resolución de 2,29 semanas (rango: 0,4 a 108,1 semanas).

Entre los 45 pacientes con elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 que reanudaron el tratamiento con cabozantinib (n=10) o con nivolumab (n=10) administrados en monoterapia o con ambos (n=25), se observó recurrencia de elevación de ALT o AST de grado ≥ 2 en 4 pacientes tratados con cabozantinib, en 3 pacientes tratados con nivolumab y en 8 pacientes que recibieron cabozantinib y nivolumab.

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

En combinación con nivolumab en el tratamiento de primera línea del CCR avanzado (CA2099ER) la incidencia de hipotiroidismo fue del 35,6% (114/320) de pacientes tratados.

Nuevas interacciones

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la

administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática (AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios in vitro demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición. Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera.

El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por

consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, oxaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

El tratamiento con CABOMETRYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometryx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETRYX®, tanto para tratamiento de carcinoma de células renales, como carcinoma hepatocelular es de 60 mg una vez al día. El tratamiento se

mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Cabometyx en combinación con nivolumab en el CCR avanzado en primera línea

La dosis recomendada de CABOMETYX es 40 mg diarios en combinación con nivolumab administrado por vía intravenosa a 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El tratamiento con nivolumab debe continuar hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta 24 meses en pacientes sin progresión de la enfermedad (para la posología, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETYX® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Cuando Cabometyx se administra en combinación con nivolumab, se recomienda reducir la dosis a 20 mg de Cabometyx diarios, y posteriormente a 20 mg en días alternos (para la modificación del tratamiento recomendada para nivolumab, consulte la ficha técnica de nivolumab).

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.

Elevación de las enzimas hepáticas para pacientes con CCR tratados con CABOMETRYX® en combinación con nivolumab	
ALT o AST > 3 veces el LSN pero ≤10 veces el LSN sin bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Interrumpir CABOMETRYX y nivolumab hasta que estas reacciones adversas se hayan resuelto a Grado≤1 Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab). Después de la recuperación se puede valorar reiniciar con un único medicamento o secuencialmente con ambos medicamentos. Si se reinicia con nivolumab, consultar la ficha técnica de nivolumab.
ALT o AST > 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con bilirrubina total simultánea ≥ 2 veces el LSN	Discontinuar de forma permanente CABOMETRYX y nivolumab. Se puede valorar la terapia con corticosteroides si se sospecha de reacción inmuno-relacionada (consultar la ficha técnica de nivolumab).

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4.

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación / grupo etario, información para prescribir e inserto referencia EMA smpc versión 6, revisión local del texto versión 4 Julio 2022 allegados mediante radicado 20221195243, para el producto Cabometryx®, principio activo Cabozantinib 40 mg tableta recubierta, en las indicaciones:

- **Carcinoma de Células Renales (CCR):**
 - **CABOMETRYX®** está indicado como monoterapia en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.
 - **CABOMETRYX®, en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.”, para lo cual presenta**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)**
 - **CABOMETYX®** está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib.”

Respecto a la modificación de la primera indicación en Carcinoma de Células Renales (CCR) la Sala recomienda aceptar la inclusión de la palabra monoterapia en la indicación de segunda línea en CCR.

Respecto a la solicitud de nueva indicación en combinación con nivolumab para el tratamiento de primera línea en adultos con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado, el interesado presenta como soporte clínico principal el ensayo aleatorizado y abierto de fase 3 CHECKMATE-9ER (CA2099ER) - NCT0314117, donde asignaron al azar adultos con carcinoma de células renales avanzado de células claras no tratado previamente en tres grupos de tratamiento: 1 para recibir nivolumab (240 mg cada 2 semanas) más cabozantinib (40 mg una vez al día), 2 sunitinib (50 mg una vez al día durante 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas) y 3. para recibir nivolumab (240 mg cada 2 semanas) más cabozantinib (40 mg una vez al día) más ipilimumab (1mg/kg IV cada 3 semanas por 4 dosis).

El punto final primario fue la supervivencia libre de progresión, según lo determinado por una revisión central independiente ciega. Los puntos finales secundarios incluyeron la supervivencia general, la respuesta objetiva determinada por una revisión independiente y la seguridad. La calidad de vida fue un criterio de valoración exploratorio.

651 pacientes fueron asignados para recibir nivolumab más cabozantinib (323 pacientes) o sunitinib (328 pacientes). Con una mediana de seguimiento de 18,1 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 16,6 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 12,5 a 24,9) con nivolumab más cabozantinib y de 8,3 meses (IC del 95 %, 7,0 a 9,7) con sunitinib (cociente de riesgos instantáneos para la progresión de la enfermedad o la muerte, 0,51 (IC del 95 %, 0,41 a 0,64; P <0,001). La probabilidad de supervivencia global a los 12 meses fue del 85,7 % (IC del 95 %, 81,3 a 89,1) con nivolumab más cabozantinib y del 75,6 % (IC del 95 %, 70,5 a 80,0) con sunitinib (razón de riesgo de muerte, 0,60; IC del 98,89 %, 0,40 a 0,89; P = 0,001). Se produjo una respuesta objetiva en el 55,7 % de los pacientes que recibieron nivolumab más cabozantinib y en el 27,1 % de los que recibieron sunitinib (P<0,001). Los beneficios de eficacia con nivolumab más cabozantinib fueron consistentes en todos los subgrupos. El interesado no presenta resultados del grupo que recibió cabozantinib, más nivolumab más ipilimumab

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con nivolumab más cabozantinib fueron diarrea, fatiga, hepatotoxicidad, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, estomatitis, erupción cutánea, hipertensión,

hipotiroidismo, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, náuseas, disgeusia, dolor abdominal, tos e infección del tracto respiratorio superior.

Con base en lo anterior la Sala recomienda solicitar al interesado para que:

- Presente información clínica que evidencie el beneficio de agregar cabozantinib a nivolumab en pacientes adultos con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado
- Datos de sobrevida global más maduros del estudio CHECKMATE-9ER (CA2099ER) - NCT0314117
- Información de los resultados obtenidos en el grupo de pacientes que recibió cabozantinib más nivolumab más ipilimumab en el estudio CHECKMATE-9ER (CA2099ER) - NCT0314117
- Información de los resultados de calidad de vida obtenidos en el estudio CHECKMATE-9ER (CA2099ER) - NCT0314117

Finalmente, la Sala Informa al interesado que la solicitud de nueva indicación como: “...monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib.”, se encuentra bajo radicado No. 20221104503 y en Acta No. 15 de 2022 numeral 3.4.1.5 fue requerido.

3.4.1.6. XELJANZ® 5 mg

Expediente : 20059967
Radicado : 20221197237
Fecha : 1/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.
Composición:

Cada tableta recubierta contiene Citrato De Tofacitinib 8,078 mg equivalente a Tofacitinib 5,000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® / XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada al metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Colitis Ulcerativa.

Xeljanz (Tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-mp) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto versión CDSv30.0_20Dic2021 allegado mediante radicado inicial
- IPP versión CDSv30.0_20Dic2021 allegado mediante radicado inicial

Nuevas indicaciones

Artritis Reumatoide.

XELJANZ® 5 mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5 mg / XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Espondilitis anquilosante.

XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ® 5 mg (tofacitinib) está indicado para la inducción y el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) de actividad moderada a severa, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular.

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) activa en pacientes con peso corporal igual o superior a 40 kg.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración.

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular es aplicable para XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, shock séptico, diverticulitis, gastroenteritis,

apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ®, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioomicosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF (ver sección 5.1). Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno poscomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® /los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ®.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de postcomercialización, en pacientes tratados con XELJANZ®. Se desconoce el impacto de XELJANZ® en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ®.

Tromboembolismo venoso.

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento

dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidor de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo. Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Eventos Adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio).

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF, se reportaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos episodios de infarto de miocardio, en los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se apreció un incremento de infartos de miocardio no mortales en los pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés) incluidos episodios de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo

cardiovascular adicional. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® en el desarrollo de linfomas.

Se ha observado cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento de los casos de cáncer de pulmón en los pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo, pero no limitando a cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad. Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ en comparación con inhibidor de TNF. Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo.

Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95 pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En la población de seguridad combinada compuesta por 1 ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo en pacientes con espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ®. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ® para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-años.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. También se notificaron CPNM en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM en general, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los ancianos y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar este tipo de pacientes. Se recomienda realizar exámenes de piel de manera rutinaria en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente

antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes- año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes- año con la terapia con XELJANZ®. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ® 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de

diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Fracturas

Se observó fracturas en pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR/XELJANZ Solución oral en estudios clínicos y en el entorno posterior a la comercialización.

En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de fracturas para XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día y placebo fueron 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 Pacientes-año, respectivamente.

En un gran PASS aleatorizado en pacientes con AR de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con inhibidores de TNF y XELJANZ.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes con uso de corticosteroides.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ® / XELJANZ® XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos:

Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con XELJANZ®/ XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse en pacientes que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® / XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR. El intervalo entre las

vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de

polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoidea que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el

grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariçela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral. Análisis posteriores demostraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariçela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a 5 mg una vez al día.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® / XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ®/XELJANZ® XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ®/XELJANZ® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa. En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con otras terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos

coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ®.

Espondilitis anquilosante

No se ha estudiado y no se recomienda el uso de XELJANZ en combinación con FARME biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerativa.

XELJANZ no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ no se ha estudiado y su uso se debe evitar en pacientes con AIJcp en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés), agentes biológicos (por ejemplo, antagonistas del receptor de interleucina 6 [IL-6R] y moduladores de coestimulación selectiva) e inmunosupresores potentes tales como la azatioprina y la ciclosporina, debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

Nuevas reacciones adversas

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad también se incluye para un estudio grande (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: tabaquismo activo, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar a tofacitinib de forma abierta de 10 mg dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF era etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables coprimarias de evaluación son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio es un estudio basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica.

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un

DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas

durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante.

XELJANZ 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) activa en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio AS-I) y se incluyó en un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis. (Estudio AS-II).

El estudio AS-I inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. El estudio AS-I incluyó un período de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ 5 mg o placebo dos veces al día y un período de tratamiento abierto de 32 semanas en el que todos los pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día.

El estudio AS-II inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. Este ensayo clínico incluyó un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ 2 mg, 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un período de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, un total de 420 pacientes fueron tratados con XELJANZ 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De estos, 316 pacientes fueron tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, y entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el período combinado doble ciego controlado con placebo, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 187 fueron aleatorizados y tratados con placebo hasta por 16 semanas. Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de cDMARD, AINE o corticosteroides (≤ 10 mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con XELJANZ incluyó 13 (3,1 %) pacientes de 65 años o mayores y 18 (4,3 %) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ 10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día, 196 pacientes recibieron XELJANZ 10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

Los siguientes datos de seguridad se basaron en el ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de Fase 3 (Estudio AIJcp-I) en un total de 225 pacientes con AIJcp (56 de sexo masculino y 169 de sexo femenino) de 2 a <18 años de edad, tratados con XELJANZ en dosis de 5 mg dos veces al día con o sin MTX concomitante.

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

La categoría más común de reacciones adversas graves en artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular fueron las infecciones graves.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desórdenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Espondilitis anquilosante

En la espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con XELJANZ y al menos un 1 % más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron reacciones en las vías respiratorias superiores. infección del tracto, influenza y fatiga.

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desórdenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En la Fase 3 fundamental (Estudio AIJcp-I [A3921104]), en pacientes con artritis idiopática juvenil de 2 a <18 años de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en ≥ 5 % de los pacientes tratados con el tofacitinib en dosis de 5 mg dos veces al día fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, dolor de cabeza, nasofaringitis, pirexia, náuseas y vómitos.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, PsA, UC, EA y AIJcp combinados)		
Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis	8,8
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,3
	Herpes Zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	1,0
	Infección viral	0,6
	Gastroenteritis viral	0,5
	Herpes simplex	0,6
	Celulitis	0,5
	Pielonefritis	0,1
	Diverticulitis	0,1
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Meningitis criptocócica ^a	0,03
	Infección micobacteriana atípica ^b	0,03
	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	0,03
	Artritis bacteriana ^c	0,03
Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	0,03	
Encefalitis ^b	0,03	
Fascitis necrosante ^b	0,03	

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Bacteremia ^b	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^b	0,03
	Neumonía neumocócica ^b	0,03
	Urosepsis	0,01
	Tuberculosis diseminada	0,01
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,01
	Neumonía bacteriana	0,01
	Infección por citomegalovirus	0,01
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia	1,8
	Leucopenia	0,5
	Neutropenia	0,4
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,2
	Dislipidemia	0,8
	Deshidratación	0,1
Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5,5
	Parestesia	0,6

Trastornos vasculares	Hipertensión	3,5
	Tromboembolismo venoso ^f	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,4
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,6
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,7
	Dolor abdominal	1,6
	Gastritis	1,2
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,0
	Dolor musculoesquelético	0,7
	Inflamación de articulaciones	0,4
	Tendinitis	0,3

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,6
	Fatiga	1,3
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,5
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,5
	Aumento del colesterol en sangre	1,1
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,7
	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,5
	Aumento de transaminasas	0,3
	Prueba de función hepática anormal	0,1
	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento
Contractura muscular		0,5

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Abreviaturas: ADR = reacción adversa al fármaco; EA = espondilitis anquilosante ;CPNM = cánceres de piel no melanoma; PsA = artritis psoriásica; AIJpc= Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular PT = término preferido; RA = artritis reumatoide; CU = colitis ulcerosa.

^a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3.

^b Las reacciones adversas al fármaco solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de PT de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un PT: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los TP del cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de piel.

^e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.

^f La tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones Generales. Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo (total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes años para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se notificaron infecciones en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6 % y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos combinados de fase 2 y fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1 %.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-años (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En el parte doble ciego del Estudio AIJcp-I de Fase 3 fundamental, la infección fue la reacción adversa informada con mayor frecuencia con el 44,3% de los pacientes tratados con el tofacitinib, en comparación con el 30,6% de los pacientes tratados con el placebo. En general, las infecciones fueron de severidad leve a moderada.

Infecciones graves.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-años y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-años para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes años.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, toda la población de exposición compuesta por ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zóster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

También se notificaron infecciones graves en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por 100 Pacientes/año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En el Estudio AIJcp-I de Fase 3 fundamental, cuatro pacientes presentaron infecciones serias durante el tratamiento con el tofacitinib, lo que representa una tasa de incidencia de 3,25 eventos cada 100 años-paciente: neumonía, empiema epidural (con sinusitis y absceso subperióstico), quiste pilonidal y apendicitis.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zóster que aquella observada en otras poblaciones. Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso

Artritis Reumatoide

Se informaron eventos de EP y TVP en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12

(0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente,

Artritis psoriásica.

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos controlados aleatorios combinados de Fase 2 y Fase 3, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año; el IR (IC 95%) para TVP fue de

0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los

IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00,2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 Pacientes/año respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos de artritis psoriásica, colitis ulcerativa, espondilitis anquilosante y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Artritis reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se

observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el

grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ®

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) .

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración

de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, con psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en estos pacientes. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, psoriasis, colitis ulcerativa y artritis idiopática juvenil de curso poliarticular.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento únicamente con adultos.

Nueva dosificación y grupo etario

Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre

la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5 mg

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con DMARDs.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{max}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología para Espondilitis anquilosante

XELJANZ

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg administrados dos veces al día.

XELJANZ XR

La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg administrados una vez al día.

XELJANZ XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y C_{máx}) a XELJANZ 5 mg dos veces al día. Toda la información provista en esta sección para la indicación de espondilitis anquilosante es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Cambio de tabletas de XELJANZ a tabletas de XELJANZ XR para la posología de la Espondilitis anquilosante

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ XR 11 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Posología para Colitis Ulcerativa

La dosis recomendada de XELJANZ® 5 mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Dos tabletas de XELJANZ® son bioequivalentes a una tableta de XELJANZ® de 10 mg y pueden ser usadas como una alternativa a una tableta de 10 mg de XELJANZ®

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día.

Los pacientes que no logran mantener el beneficio terapéutico con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden beneficiarse de un aumento de XELJANZ 10 mg administrado dos veces al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Posología para la Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

XELJANZ se puede administrar como una monoterapia o en combinación con metotrexato (MTX).

La dosis recomendada de tofacitinib tabletas recubiertas es de 5 mg dos veces al día para los pacientes con AIJcp de peso corporal igual o superior a 40 kg. Esta dosis no debe ser superada.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	<p>Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ® Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.</p>
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ®

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5 mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Espondilitis anquilosante

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis).

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con deterioro renal leve o moderado. En pacientes con deterioro renal severo (incluidos, entre otros, aquellos que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día .

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ/XELJANZ XR no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático leve. XELJANZ no se debe administrar a pacientes con deterioro hepático severo. En pacientes con deterioro hepático moderado, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día.

Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos

concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11 mg.

Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5mg al día/XELJANZ®XR 11mg

al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ® debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular

En pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que tengan como resultado tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día si la dosis en presencia de una función renal normal es de 5 mg dos veces al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante, Colitis Ulcerativa y Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ® / XELJANZ® XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Pacientes Ancianos (≥ 65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de XELJANZ 5 mg dos veces al día en pacientes con AIJpc de peso corporal igual o superior a 40 kg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación / grupo etario, información para prescribir e inserto CDSv30.0_20Dic2021 allegados mediante radicado 20221197237, para el producto XELJANZ®, principio activo Tofacitinib 5 mg tableta recubierta, en las indicaciones:

Espondilitis anquilosante.

XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Artritis Idiopática Juvenil de Curso Poliarticular.

XELJANZ (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular (AIJcp) activa en pacientes con peso corporal igual o superior a 40 kg.

Para la indicación en espondilitis anquilosante allega, como soporte principal, el estudio fase 3 A3921120 (precedido por el estudio A3921119, fase 2), controlado con placebo, en pacientes adultos con enfermedad activa quienes tuvieron inadecuada respuesta a al menos dos terapias antiinflamatorias previas. Recibieron terapia durante 16 semanas, al cabo de las cuales pasaron todos a tratamiento con tofacitinib hasta la semana 48. El tamaño de muestra proyectado inicialmente era de 556 individuos, pero finalmente se incluyeron 269. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron las tasas de respuesta en la escala ASAS 20 y ASAS 40 (20 y 40% de mejoría) a la semana 16, alcanzando valores de 56.4% versus 29.4% para ASAS 20 y de 40.6 versus 12.5% para ASAS 40. El perfil de efectos adversos fue similar 54.9%

y 51.5%, si bien, los efectos adversos serios fueron mayores para el brazo de tratamiento (2 de 133 [1.5%] y 1 de 136 [0.7%]).

Considerando los problemas de seguridad asociados al uso del producto de la referencia, particularmente los relacionados con incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), infarto del miocardio, cáncer de pulmón y linfoma (estudio A3921133) en comparación con los agentes antiTNFs, la Sala solicita al interesado justificar el texto de la indicación solicitada (en espondilitis anquilosante), dado que considera que su indicación debe ser ante el fallo o intolerancia a los agentes antiTNFs.

La indicación en artritis juvenil fue conceptualizada en Acta No. 15 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10.

Las precauciones y advertencias deben incluir el siguiente texto:

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos trombóticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

3.4.1.7. XELJANZ® XR 11 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20100573
Radicado : 20221197253
Fecha : 1/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación modificada contiene Citrato de Tofacitinib 17,771 mg equivalente a 11 mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica: Tableta liberación modificada

Indicaciones: (Del Registro)

Artritis Reumatoide.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Colitis Ulcerativa.

XELJANZ® XR (Tofacitinib) está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (aza), 6 mercaptopurina (6-mp) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento. no debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como Azatioprina Y Ciclosporina.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto versión CDSv30.0_20Dic2021 allegado mediante radicado inicial
- IPP versión CDSv30.0_20Dic2021 allegado mediante radicado inicial

Nuevas indicaciones

Artritis Reumatoide.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido o son intolerantes a metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs).

Colitis Ulcerativa

XELJANZ® XR (tofacitinib) está indicado para el mantenimiento del tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerativa (CU) moderada a severamente activa con una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) o antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

Espondilitis anquilosante

XELJANZ XR (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Nuevas precauciones y advertencias

Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa es aplicable para XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Infecciones Serias.

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y XELJANZ® XR. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con XELJANZ® XR incluyeron neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, herpes zóster, bronquitis, shock séptico, diverticulitis, gastroenteritis, apendicitis y sepsis. De las infecciones oportunistas que se han reportado con XELJANZ® XR, se encuentran: tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más diseminada que localizada y a menudo tomaban concomitantemente inmunomoduladores como metotrexato o corticosteroides los cuales además de la artritis reumatoide pueden predisponer a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo, coccidioidomicosis).

En un amplio estudio aleatorizado de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un incremento en las infecciones graves dependiente de la dosis en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF. Algunas de estas infecciones graves provocaron la muerte. También se informaron infecciones oportunistas en el estudio.

No debe iniciarse el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con XELJANZ® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con XELJANZ® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con XELJANZ® XR deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se

recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con XELJANZ® XR un inhibidor de la Janus-Kinasa, en ensayos clínicos y en el entorno postcomercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

El riesgo de sufrir infecciones podría ser más alto con mayores grados de linfopenia y los recuentos de linfocitos deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de infección del paciente.

Tuberculosis.

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de XELJANZ® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infección latente o activa.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de administrar XELJANZ® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de XELJANZ® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente, pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral.

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de XELJANZ® XR se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo, herpes zóster). En un amplio estudio aleatorizado de seguridad post autorización (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento en los eventos de herpes zóster en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con inhibidores del TNF. Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de postcomercialización, en pacientes tratados con XELJANZ® XR. Se desconoce el impacto de XELJANZ® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados

positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con XELJANZ® XR.

Tromboembolismo venoso.

Se ha observado tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes que toman XELJANZ XR en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización. En un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, los pacientes fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF. Se observó un aumento dependiente de la dosis en los eventos de embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los inhibidores de TNF. Muchos de estos eventos de EP fueron graves y algunos resultaron en la muerte. Los eventos de EP se informaron con mayor

frecuencia en este estudio en pacientes que toman tofacitinib en relación con otros estudios en todo el programa de tofacitinib.

Se observaron eventos de trombosis venosa profunda (TVP) en los tres grupos de tratamiento en este estudio.

Evalúe a los pacientes para determinar los factores de riesgo de TEV antes de comenzar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Use XELJANZ® XR con precaución en ancianos y en pacientes en los que se identifiquen otros factores de riesgo. Evalúe urgentemente a pacientes con signos y síntomas de TEV. Suspenda tofacitinib mientras evalúa la sospecha de TEV, independientemente de la dosis o indicación.

Eventos adversos Cardiovasculares Mayores (incluido el infarto de miocardio).

En un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, que fueron tratados con tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día o un inhibidor del TNF, se reportaron eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), incluidos episodios de infarto de miocardio, en los tres grupos de tratamiento de este estudio. Se apreció un aumento de infartos de miocardio no mortales en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con los pacientes en tratamiento con inhibidores del TNF. Los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por sus siglas en inglés), incluidos eventos de infarto de miocardio, fueron más comunes en pacientes mayores y en

pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM]).

Los riesgos y beneficios del tratamiento con XELJANZ® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de XELJANZ® XR a pacientes que han desarrollado una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que XELJANZ® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ® XR en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de XELJANZ® XR en el desarrollo de linfomas.

Se han observado cánceres de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ® XR. También se observó cáncer de pulmón en pacientes tratados con XELJANZ en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional; se observó un aumento en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día en comparación con el inhibidor del TNF. De los 30 cánceres de pulmón notificados en el estudio en pacientes que tomaban tofacitinib, todos menos 2 fueron en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo. Los pacientes con artritis reumatoide pueden tener un riesgo mayor que la población general de desarrollar cáncer de pulmón. El papel de XELJANZ® XR en el desarrollo de cáncer de pulmón es incierto. Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con XELJANZ® XR en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes ancianos, pacientes fumadores actuales o pasados y pacientes con otros factores de riesgo de malignidad.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® XR durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de XELJANZ® XR.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

En un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un aumento de neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ en comparación con inhibidor de TNF. Las neoplasias malignas (excluyendo CPNM) fueron más comunes en pacientes mayores y en pacientes con tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo.

Artritis Psoriásica.

En 2 ensayos clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis psoriásica activa, hubo 3 neoplasias malignas (excluido el CPNM) en 474 pacientes (298 pacientes-año de observación) que recibían XELJANZ® XR más DMARDsc (6 a 12 meses de exposición) en comparación con 0 neoplasias malignas en 236 pacientes (52,3 pacientes-año) en el grupo con placebo más DMARDsc (3 meses de exposición) y 0 neoplasias malignas en 106 pacientes (91 pacientes-año) en el grupo con adalimumab más DMARDsc (12 meses de exposición). No se informaron linfomas. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 1,95

pacientes con eventos y 0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en los grupos con XELJANZ® XR que recibieron 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la población de seguridad compuesta por los 2 ensayos clínicos de la Fase 3 y el ensayo de extensión a largo plazo (783 pacientes), la tasa de neoplasias malignas (excluido el CPNM) fue de 0,63 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En la población de seguridad combinada compuesta por 1 ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo y 1 ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo en pacientes con Espondilitis anquilosante activa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en 420 pacientes que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

Colitis ulcerativa.

En los estudios de inducción y mantenimiento controlados con placebo para la colitis Ulcerativa, no hubo neoplasias malignas (excluyendo CPNM) en ningún grupo de XELJANZ. En toda la experiencia del tratamiento con XELJANZ para la colitis Ulcerativa, se notificaron neoplasias malignas (excluyendo CPNM) con una tasa de incidencia general de 0,5 eventos por cada 100 pacientes-año.

Cáncer de piel no melanocítico.

Se han informado cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) en pacientes tratados con XELJANZ® XR. También se notificaron CPNM en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en

pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. En este estudio, se observó un aumento en los CPNM generales, incluidos los carcinomas cutáneos de células escamosas, en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con el inhibidor del TNF. Dado que existe una mayor incidencia de CPNM en los ancianos y en pacientes con antecedentes de CPNM, se debe tener precaución al tratar a este tipo de pacientes. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales.

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos incluyendo un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. Se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos

eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con XELJANZ® XR. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a XELJANZ® XR para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de psoriasis fue de 0,09 eventos/100 pacientes- año. La tasa de incidencia en los ensayos clínicos de artritis psoriásica (Fase 3 y extensión a largo plazo) fue de 0,13 pacientes con eventos por cada 100 pacientes- año con la terapia con XELJANZ® XR®. En los ensayos clínicos de espondilitis anquilosante, no se produjeron eventos de perforación gastrointestinal en 420 pacientes que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas (233 pacientes-año de observación).

En los estudios de inducción controlados con placebo para la colitis ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) ocurrió en 2 (0.2%) pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día y en 2 (0.9%) pacientes que recibieron placebo. En el estudio de mantenimiento de Fase 3 para la colitis Ulcerativa, la perforación gastrointestinal (todos los casos) no se informó en pacientes tratados con XELJANZ® XR y se informó en 1 paciente tratado con placebo.

XELJANZ® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo, pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fracturas.

Se han observado fracturas en pacientes tratados con XELJANZ/XELJANZ XR en estudios clínicos y en el entorno postcomercialización.

En estudios clínicos controlados de fase 3 en pacientes con AR, durante la exposición de 0 a 3 meses, las tasas de incidencia de fracturas para XELJANZ 5 mg dos veces al día, XELJANZ 10 mg dos veces al día y placebo fueron de 2,11, 2,56 y 4,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En un gran ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observaron fracturas en los grupos de tratamiento con XELJANZ e inhibidores del TNF.

Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de fracturas, como pacientes de edad avanzada, mujeres y pacientes que utilizan corticosteroides.

Hipersensibilidad.

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron XELJANZ/XELJANZ XR. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio.

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, < 500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con XELJANZ® XR. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos: El tratamiento con XELJANZ® XR se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que se encuentra en tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día que desarrollan RAN persistente de 500-1000 células/mm³, interrumpir la dosificación de XELJANZ® XR hasta que el RAN sea > 1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³

no se recomienda el tratamiento con XELJANZ® XR. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR en pacientes con valores bajos de hemoglobina (es decir <9 g/dL). El tratamiento con XELJANZ® XR debe interrumpirse en pacientes

que desarrollan niveles de hemoglobina <8 g/dL o cuyos niveles de hemoglobina disminuyen >2 g/dL durante el tratamiento. La hemoglobina debe controlarse al inicio del tratamiento y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Lípidos:

El tratamiento con XELJANZ® XR se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. También se notificaron aumentos del colesterol total, el colesterol LDL y el colesterol HDL en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con XELJANZ® XR. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo, las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con XELJANZ® XR podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas.

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo XELJANZ® XR. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con XELJANZ® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con XELJANZ® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero

preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo clínico controlado, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje

similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta humoral satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Un estudio controlado que se llevó a cabo en pacientes con artritis reumatoide que recibían metotrexato de base evaluó las respuestas humorales y mediadas por células a la inmunización por medio de una vacuna viva atenuada de virus (Zostavax) indicada para la prevención del herpes zóster. La inmunización ocurrió 2 a 3 semanas antes de iniciar un tratamiento de 12 semanas con tofacitinib 5 mg dos veces al día o placebo. Seis semanas después de la inmunización con la vacuna contra el zóster, aquellos pacientes que recibieron tofacitinib y placebo exhibieron respuestas humorales y mediadas por células similares (cambio medio del aumento de anticuerpos IgG anti-VZV del 2,11 en el grupo que recibía tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,74 en el grupo que recibía el placebo dos veces al día; aumento medio de IgG anti-VZV $\geq 1,5$ en el 57% de los pacientes que recibieron tofacitinib y en el 43% de los que recibieron el placebo; el cambio medio del aumento de células formadoras de manchas mediante ELISPOT específico de células T de VZV fue del 1,5 en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y del 1,29 en el grupo de placebo dos veces al día). Estas respuestas fueron similares a las observadas en los voluntarios sanos de 50 años o más.

En este estudio un paciente presentó diseminación de la cepa de la vacuna contra el virus de varicela-zóster, 16 días después de la vacunación. El paciente no tenía el virus de la varicela según lo demostraron sus antecedentes de infección de varicela y la ausencia de anticuerpos antivariçela en el periodo inicial. Se interrumpió la administración de tofacitinib y el sujeto se recuperó después de recibir un tratamiento con dosis estándar de medicamento antiviral.

Análisis posteriores

demonstraron que este paciente había tenido respuestas robustas de anticuerpos contra la vacuna y células T antivariçela, aproximadamente 6 semanas después de la vacunación, pero no 2 semanas después de ella, tal como se esperaba para una infección primaria.

Pacientes con Insuficiencia Renal.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación.

En los ensayos clínicos, XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de XELJANZ/XELJANZ XR no debe superar los 5 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con XELJANZ/XELJANZ XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® XR no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con otras terapias.

Artritis reumatoide.

No se ha estudiado XELJANZ® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

Artritis Psoriásica.

XELJANZ® XR no se ha estudiado y se debe evitar su administración a pacientes con artritis psoriásica en combinación con DMARD biológicos como antagonistas de TNF, antagonistas de IL-17 y antagonistas de IL-12/IL-23 e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.

La administración de XELJANZ® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de XELJANZ® XR.

Espondilitis anquilosante

No se ha estudiado y no se recomienda el uso de XELJANZ XR en combinación con FARME biológicos o con inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina.

Colitis ulcerativa.

XELJANZ® XR no se ha estudiado y debe evitarse su uso en pacientes con colitis ulcerativa en combinación con agentes biológicos como los antagonistas del TNF y vedolizumab, y/o inmunosupresores potentes como la azatioprina, 6 mercaptopurina, tacrolimus y ciclosporina debido a la posibilidad de un aumento inmunosupresión y aumento del riesgo de infección.

General.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar XELJANZ® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Nuevas reacciones adversas

Artritis Reumatoide.

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses. En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metotrexato) de XELJANZ® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoide de moderada a severa. La población del estudio tratada con XELJANZ® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-año de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®.

La información de seguridad también se incluye para un amplio estudio (N = 4362), aleatorizado, posterior a la autorización (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: tabaquismo activo, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de derivación de arteria coronaria, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extraarticular asociada con AR, por ejemplo, nódulos, síndrome de Sjögren, anemia de enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares), y estaban en una dosis de fondo estable de metotrexato.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir tofacitinib de 10 mg de manera abierta dos veces al día, tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF (el inhibidor de TNF fue etanercept 50 mg una vez a la semana o adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1. Las variables coprimarias de evaluación son tumores malignos adjudicados (excluyendo CPNM) y eventos cardiovasculares adversos mayores adjudicados (MACE); la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los puntos finales están cegadas. El estudio está basado en eventos que también requiere que al menos 1500 pacientes sean seguidos durante 3 años. El tratamiento del estudio de tofacitinib 10 mg dos veces al día se interrumpió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día debido a una señal dependiente de la dosis de EP.

Artritis Psoriásica.

Se estudió XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en dos ensayos clínicos de Fase 3 doble ciego en pacientes con artritis psoriásica activa (PsA).

El Estudio de PsA-I tuvo una duración de 12 meses e incluyó a 422 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a un DMARDsc y que no se habían tratado previamente con un DMARD biológico inhibidor de TNF (TNFi). El Estudio de PsA-I incluyó un período controlado con placebo de 3 meses y también incluyó adalimumab 40 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas durante 12 meses. El Estudio de PsA-II tuvo una duración de 6 meses e incluyó a 394 pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un TNFi aprobado. El Estudio de PsA-II incluyó un período controlado con placebo de 3 meses. A todos los pacientes en los ensayos clínicos debieron recibir tratamiento con una dosis estable de un DMARDsc [la mayoría recibió metotrexato (el 78,2%)]. En los ensayos clínicos de Fase 3, se aleatorizó a los pacientes y se trataron con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) o XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes). La población del estudio aleatorizada y tratada con XELJANZ® (474 pacientes) incluyó a 45 (9,5%) pacientes de 65 años o más y 66 (13,9%) pacientes con diabetes en el período inicial.

Se realizó un ensayo clínico adicional, abierto, a largo plazo que incluyó a 680 pacientes con artritis psoriásica que originalmente participaron en uno de los 2 ensayos clínicos controlados doble ciego. Los pacientes que participaron en este ensayo clínico abierto se trataron inicialmente con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. A inicio del mes 1, se permitió un aumento escalonado de la dosis a XELJANZ® 10 mg dos veces al día a discreción del investigador; también se permitió una posterior reducción de la dosis a 5 mg dos veces al día. Esto limita la interpretación de los datos de seguridad a largo plazo con respecto a la dosis.

De los 783 pacientes (a partir del 10 de mayo de 2016) que recibieron dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día en ensayos clínicos de artritis psoriásica, 665 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, de los cuales 437 recibieron tratamiento durante un año o más de los cuales 44 recibieron tratamiento durante 24 meses o más.

Espondilitis anquilosante

XELJANZ 5 mg dos veces al día se estudió en pacientes con Espondilitis anquilosante (EA) activa en un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio AS-I) y se incluyó en un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de rango de dosis. (Estudio AS-II).

El estudio AS-I inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. El estudio AS-I incluyó un período de tratamiento doble ciego de 16 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ 5 mg o placebo dos veces al día y un período de tratamiento abierto de 32 semanas en el que todos los pacientes recibieron XELJANZ 5 mg dos veces al día.

El estudio AS-II inscribió a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a al menos 2 AINE. Este ensayo clínico incluyó un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas en el que los pacientes recibieron XELJANZ 2 mg, 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Este ensayo también incluyó un período de seguimiento de 4 semanas.

En la población de seguridad de los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, un total de 420 pacientes fueron tratados con XELJANZ 2 mg, 5 mg o 10 mg dos veces al día. De estos, 316 pacientes fueron tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día hasta por 48 semanas. Entre estos 316 pacientes, 253 recibieron tratamiento durante 6 meses o más, y entre estos 253 pacientes, 108 recibieron tratamiento durante 12 meses o más. En el período combinado doble ciego controlado con placebo, 185 pacientes fueron aleatorizados y tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día y 187 fueron aleatorizados y tratados con placebo hasta por 16 semanas. Se permitió el tratamiento concomitante con dosis estables de cDMARD, AINE o corticosteroides (≤ 10 mg/día). La población del estudio de 420 pacientes aleatorizados y tratados con XELJANZ incluyó 13 (3,1 %) pacientes de 65 años o mayores y 18 (4,3 %) pacientes con diabetes al inicio del estudio.

Colitis Ulcerativa.

Los siguientes datos de seguridad se basaron en 4 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo: 2 estudios de inducción de fase 3 de diseño idéntico (UC I y UC II), un estudio de mantenimiento de fase 3 (UC III) y Estudio de inducción fase 2 de una dosis (UC V). Los pacientes con colitis Ulcerativa de actividad moderada a severa se inscribieron en los estudios de inducción de Fase 2 y Fase 3. En los estudios de inducción, los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento con XELJANZ®10 mg dos veces al día (938 pacientes combinados) o placebo (282 pacientes combinados) por arriba a 8 semanas. Los pacientes que completaron el Estudio UC I o el Estudio UC II y lograron una respuesta clínica ingresaron al Estudio UC III. En el Estudio UC III, los pacientes fueron aleatorizados, de modo que 198 pacientes recibieron XELJANZ®5 mg dos veces al día, 196

pacientes recibieron XELJANZ®10 mg dos veces al día, y 198 pacientes recibieron placebo hasta 52 semanas. Se prohibió el uso concomitante de inmunosupresores o productos biológicos durante estos estudios. Se permitieron dosis estables concomitantes de corticosteroides orales en los estudios de inducción, con disminución gradual de corticosteroides hasta la interrupción obligatoria dentro de las 15 semanas de ingresar al estudio de mantenimiento. Además de los estudios de inducción y mantenimiento, la seguridad

a largo plazo fue evaluado en un estudio de extensión a largo plazo de etiqueta abierta (Estudio UC IV).

Experiencia de los Ensayos Clínicos.

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias donde se tratan las reacciones observadas en artritis reumatoide y artritis psoriásica).

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias en pacientes con Colitis Ulcerativa fueron infecciones y desordenes intestinales.

Artritis Reumatoide.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con XELJANZ® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando XELJANZ® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de XELJANZ® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Artritis Psoriásica.

En la artritis psoriásica activa, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia durante las primeras 12 semanas en los ensayos clínicos controlados con placebo (que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con XELJANZ® y al menos 1% más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron bronquitis, diarrea, dispepsia, fatiga, dolor de cabeza, nasofaringitis y faringitis.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a cualquier reacción adversa durante las primeras 12 semanas de los estudios doble ciego controlados con placebo fue de 3,2% para los pacientes tratados con XELJANZ® y 2,5% para los pacientes tratados con placebo. La infección más común como resultado de la interrupción de la terapia fue sinusitis.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con XELJANZ® fue coherente con el perfil de seguridad en pacientes con artritis reumatoide.

Espondilitis anquilosante

En la Espondilitis anquilosante activa, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante las primeras 16 semanas en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en ≥ 2 % de los pacientes tratados con XELJANZ y al menos un 1 % más que la tasa observada en pacientes con placebo) fueron reacciones en las vías respiratorias superiores. infección del tracto, influenza y fatiga.

Colitis Ulcerativa.

Las reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes que recibían XELJANZ® 10 mg dos veces al día y por lo menos 1% más grande que las observadas en pacientes recibiendo placebo en los estudios de inducción (Estudio UC-I, estudio UC-II y estudio UC-V) fueron: incremento en fosfoquinasa sérica, nasofaringitis, pirexia y dolor de cabeza.

En los estudios de inducción y mantenimiento, en todos los grupos de tratamiento, las categorías más comunes de reacciones adversas serias fueron desórdenes gastrointestinales e infecciones, y la reacción adversa seria más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa.

En los estudios clínicos controlados para la colitis ulcerativa, 1 caso de cáncer de mama fue reportado en un paciente tratado con placebo y no se observaron casos de cánceres sólidos o linfomas en los pacientes tratados con XELJANZ®. También se observaron neoplasias en el estudio de extensión a largo plazo en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ®, incluyendo cánceres sólidos y linfomas.

En los estudios de inducción y mantenimiento, la razón más frecuente para la discontinuación del estudio fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa. Excluyendo las discontinuaciones debidas al empeoramiento de la colitis ulcerativa, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor del 5% en cualquiera de los grupos de tratamiento de XELJANZ® o placebo en estos estudios.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con colitis ulcerativa tratados con XELJANZ® fue consistente con el perfil de seguridad de XELJANZ® para las demás indicaciones.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la tabla 4 se presentan por Clasificación de Sistema de Órganos (SOC). Al interior de cada SOC los efectos no deseados son presentados en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para XELJANZ®.

Tabla de reacciones adversas a medicamentos con términos preferidos enumerados por frecuencia decreciente dentro de cada SOC (AR, PsA, EA y UC combinados)

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Término RAM	Frecuencia (%)
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis	8,8
	Infección del tracto urinario	4,0
	Bronquitis	3,3
	Herpes Zóster	2,3
	Influenza	2,2
	Sinusitis	2,0
	Faringitis	1,8
	Neumonía	1,0
	Infección viral	0,6
	Gastroenteritis viral	0,5
	Herpes simplex	0,6
	Celulitis	0,5
	Pielonefritis	0,1
	Diverticulitis	0,1
	Tuberculosis	0,1
	Sepsis	0,07
	Meningitis criptocócica ^a	0,03
Infección micobacteriana atípica ^b	0,03	

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> ^b	0,03
	Artritis bacteriana ^c	0,03
	Tuberculosis del sistema nervioso central ^b	0,03
	Encefalitis ^b	0,03
	Fascitis necrosante ^b	0,03
	Bacteremia ^b	0,03
	Bacteriemia estafilocócica ^b	0,03
	Neumonía neumocócica ^b	0,03
	Urosepsis	0,01
	Tuberculosis diseminada	0,01
	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	0,01
	Neumonía bacteriana	0,01
	Infección por citomegalovirus	0,01
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cánceres de piel no melanoma ^d	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Anemia	1,8
	Leucopenia	0,5
	Neutropenia	0,4
	Linfopenia	0,2
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad al medicamento ^e	0,8
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	Hiperlipidemia	1,2
	Dislipidemia	0,8
	Deshidratación	0,1

Trastornos Psiquiátricos	Insomnio	0,8
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	5,5
	Parestesia	0,6
Trastornos vasculares	Hipertensión	3,5
	Tromboembolismo venoso ^f	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	2,4
	Disnea	0,5
	Congestión nasal	0,4
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	4,0
	Náusea	3,6
	Dispepsia	2,1
	Vómito	1,7
	Dolor abdominal	1,6
	Gastritis	1,2
Trastornos hepatobiliares	Esteatosis hepática	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	1,5
	Prurito	0,7
	Eritema	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	3,0
	Dolor musculoesquelético	0,7
	Inflamación de articulaciones	0,4

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Tendinitis	0,3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema periférico	1,6
	Fatiga	1,3
	Pirexia	1,3
Investigaciones	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	4,5
	Aumento de peso	1,8
	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	1,5
	Aumento del colesterol en sangre	1,1
	Aumento de las lipoproteínas de baja densidad	0,7
	Aumento de las enzimas hepáticas	0,6
	Aumento de la creatinina en sangre	0,5
	Aumento de transaminasas	0,3
	Prueba de función hepática anormal	0,1
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Esguince de ligamento	0,6
	Contractura muscular	0,5

Abreviaturas: ADR = reacción adversa al fármaco; AS = espondilitis anquilosante CPNM = cánceres de piel no melanoma; PsA = artritis psoriásica; PT = término preferido; RA = artritis reumatoide; CU = colitis ulcerosa.

^a Las frecuencias se basan en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados de fase 3.

^b Las reacciones adversas al fármaco solo se han informado en estudios abiertos de extensión a largo plazo; por lo tanto, se estimó la frecuencia de estas reacciones adversas a los medicamentos en los ensayos aleatorizados de fase 3.

^c La frecuencia de artritis bacteriana está determinada por las frecuencias combinadas de PT de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

^d CPNM identificado como ADR en 2013; El CPNM no es un PT: la frecuencia se determina combinando frecuencias para los PT del cáncer de células basales y el cáncer de células escamosas de piel.

^e Datos de notificación espontánea (se han observado eventos como angioedema y urticaria). También se observaron algunos eventos en los ensayos clínicos.

^f La tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Infecciones Generales.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de fase 3 de 6 y 24 meses, las tasas de infección en los grupos de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (total de 616 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 642 pacientes) fueron 16,2% (100 pacientes), y 17,9% (115 pacientes), respectivamente, en comparación con 18,9% (23 pacientes) en el grupo de placebo

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(total de 122 pacientes). En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración con tratamiento secundario con DMARDs, las tasas de infección en los grupos de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día (total de 973 pacientes) y 10 mg dos veces al día (total de 969 pacientes) más DMARDs fueron 21,3% (207 pacientes) y el 21,8% (211 pacientes), respectivamente, comparada con 18,4% (103 pacientes) en el grupo de placebo más DMARDs (total de 559 pacientes).

Las infecciones más frecuentemente reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias superiores y nasofaringitis (3,7% y 3,2%, respectivamente).

La tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo a todas las exposiciones (total de 4867 pacientes) fue 46,1 pacientes con eventos por 100 pacientes-año (43,8 y 47,2 pacientes con eventos para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente). Para los pacientes bajo monoterapia (total de 1750), las tasas fueron 48,9 y 41,9 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. Para los pacientes con DMARDs (total de 3117), las tasas fueron de 41,0 y 50,3 pacientes con eventos por 100 pacientes-año para 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

También se notificaron infecciones en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional .

Artritis Psoriásica.

En los estudios de Fase 3 controlados de hasta 6 y 12 meses de duración, la frecuencia de infecciones en los grupos con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes) y XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) fue de 37,8% y 44,5%, respectivamente. La frecuencia de infecciones en el período controlado con placebo de 3 meses fue de 23,5% para el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día (238 pacientes), 28,8% para el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día (236 pacientes) y 15,7% para el grupo con placebo (236 pacientes).

Las infecciones informadas con mayor frecuencia en el período controlado con placebo de 3 meses fueron nasofaringitis (5,9% y 5,5% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos

veces al día, respectivamente) e infecciones de las vías respiratorias superiores (5,0% y 4,7% en los grupos de dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día, respectivamente).

A partir de mayo de 2016, la tasa general de infecciones con XELJANZ® en la población de seguridad a largo plazo para dosis combinadas fue de 63,5 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, durante el período controlado con placebo de hasta 16 semanas, la frecuencia de infecciones en el grupo de XELJANZ 5 mg dos veces al día (185 pacientes) fue del 27,6 % y la frecuencia en el grupo de placebo (187 pacientes) fue del 23,0%. En los ensayos clínicos combinados de fase 2 y fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, la frecuencia de infecciones fue del 35,1 %.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorizados Fase 2/3 de 8 semanas, las proporciones de pacientes con infecciones fueron 21.1% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día comparado con 15.2% para el placebo. En el estudio de mantenimiento aleatorizado Fase 3 de 52 semanas, la proporción de pacientes con infecciones fue 35.9% para XELJANZ® 5 mg dos veces al día, 39.8% para XELJANZ® 10 mg dos veces al día y 24.2% para placebo. En la experiencia de tratamiento completo con XELJANZ® en el programa de colitis ulcerativa, la incidencia general de infección fue 65.7 eventos por 100 pacientes-año (involucrando 47.9% de los pacientes). La infección más común fue nasofaringitis, ocurriendo en 16.8% de los pacientes.

Infecciones Graves.

Artritis Reumatoide.

En los estudios clínicos controlados de 6 y 24 meses la tasa de infecciones serias en el grupo de monoterapia con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. En el grupo de monoterapia con XELJANZ® 10 mg dos veces al día la tasa fue 1,6 pacientes con eventos por 100 pacientes-año y la tasa fue 0 eventos por 100 pacientes-año para el grupo de placebo, y en el grupo tratado con metotrexato, de 1,9 pacientes con eventos cada 100 pacientes-año.

En los estudios de 6, 12 o 24 meses de duración las tasas de infecciones serias en los grupos de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día más DMARDs fueron 3,6 y 3,4 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente, comparados con 1,7 pacientes con eventos por 100 pacientes-año en el grupo de placebo más DMARDs.

En cuanto a la seguridad a largo plazo, toda la población de exposición compuesta por ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 y estudios de extensión a largo plazo, las tasas generales de infecciones serias fueron 2,4 y 3,0 pacientes con eventos por 100 pacientes-año, para los grupos que recibían XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día respectivamente. Las infecciones serias más frecuentes reportadas con XELJANZ® incluyeron neumonía, herpes zóster, infección de las vías urinarias, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis. Se han reportado casos de infecciones oportunistas.

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años de. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con XELJANZ® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

También se notificaron infecciones graves en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Artritis Psoriásica.

En los estudios en Fase 3 de 6 y 12 meses, la tasa de infecciones serias en el grupo con XELJANZ® 5 mg dos veces al día fue de 1,30 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año. En el grupo con XELJANZ® 10 mg dos veces al día, la tasa fue de 2,0 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año.

En la población de seguridad a largo plazo, la tasa general de infecciones serias fue de 1,4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-año para pacientes tratados con XELJANZ®. La infección sería más común informada con XELJANZ® fue la neumonía.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos combinados de Fase 2 y Fase 3, entre los 316 pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día durante un máximo de 48 semanas, hubo una infección grave (meningitis aséptica) que produjo una tasa de 0,43 pacientes con eventos por 100 pacientes-año.

Colitis Ulcerativa.

En los estudios de inducción aleatorios de fase 2/3 de 8 semanas, la proporción de pacientes con infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día fue del 0,9% (8 pacientes) en comparación con el 0,0% en pacientes tratados con placebo. En el estudio de mantenimiento, aleatorizado de 52 semanas Fase 3, las tasas de incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día (1.35 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) y en pacientes tratados con XELJANZ 10 mg dos veces al día (0.64 pacientes con eventos por 100 pacientes-año) no fueron más altas en comparación con el placebo (1,94 pacientes con eventos por 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de infecciones graves en toda la experiencia de tratamiento con XELJANZ en pacientes con colitis Ulcerativa fue de 2,05 pacientes con eventos por 100 pacientes-año. No hubo agrupación aparente en tipos específicos de infecciones graves.

Reactivación viral.

En los estudios clínicos de XELJANZ®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zóster que aquella observada en otras poblaciones. Se informaron eventos de herpes zóster en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tromboembolismo venoso.

Artritis Reumatoide

Se informaron eventos de EP y TVP en un amplio ensayo aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Estudios de artritis reumatoide completados.

En el período de placebo de 4 a 12 semanas de estudios controlados aleatorios de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 0.57), 0.00 (0.00, 0.77) y 0.40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0,00 (0.00, 0.57), 0,21 (0.01, 1.16) y 0,40 (0.01, 2.22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año, respectivamente.

En el período completo aleatorizado de estudios controlados de 4 semanas a 24 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para

EP fueron 0.12 (0.02, 0.34) y 0.15 (0.03, 0.44) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.15 (0.04, 0.40) y 0,10 (0.01, 0.36) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y los estudios abiertos de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.12 (0.06, 0.22) y 0.13 (0.08, 0.21) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.17 (0.09, 0,7) y 0.15 (0.09, 0.22) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente,

Artritis psoriásica.

En el período de placebo de 3 meses de estudios controlados aleatorios completos de 6 a 12 meses de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día, tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0.00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para

TVP fueron 0.00 (0.00, 6.75), 0,00 (0.00, 6.78) y 0.00 (0.00, 6.87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el período aleatorio completo de estudios controlados completos de 6 a 12 meses, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.00 (0.00, 1.87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC del 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 1.83) y 0.51 (0.01, 2.83) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.11 (0.00, 0,60) y 0,00 (0,00, 0,58) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.40) y 0.16 (0.00, 0.87) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Espondilitis anquilosante

En los ensayos clínicos controlados aleatorios combinados de Fase 2 y Fase 3, no hubo eventos de TEV en 420 pacientes (233 pacientes-año de observación) que recibieron XELJANZ hasta 48 semanas.

Colitis ulcerativa

En los estudios de inducción aleatorizados y controlados con placebo de 8 semanas de duración, el IR (IC del 95%) para tofacitinib 10 mg dos veces al día y placebo para EP fueron 0.00 (0.00, 2.22) y 1.98 (0.05, 11.04) pacientes con eventos por 100 pacientes-año; el IR (IC 95%) para TVP fue de 0.00 (0.00, 2.22) y 1.99 (0.05, 11.07) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En el estudio de mantenimiento aleatorizado completo de 52 semanas de duración, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00,2.48) y 0.00 (0.00, 2.35) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

En la población de seguridad a largo plazo que incluye la exposición durante los estudios controlados aleatorios completos y el estudio abierto de extensión a largo plazo abierto, los IR (IC del 95%) para tofacitinib 5 mg dos veces al día y tofacitinib 10 mg dos veces al día para EP fueron 0.00 (0.00, 0,54) y 0,20 (0,05, 0,52) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente; los IR (IC 95%) para TVP fueron 0.00 (0.00, 0.54) y 0.05 (0.00, 0.28) pacientes con eventos por 100 pacientes-año respectivamente.

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato.

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Pruebas de Laboratorio.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa, los cambios en los linfocitos, neutrófilos y lípidos observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

En los ensayos clínicos en artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa, los cambios en las pruebas de enzimas hepáticas observados con el tratamiento con XELJANZ® fueron similares a los cambios observados en los ensayos clínicos en artritis reumatoide donde los pacientes recibieron DMARD de base.

Artritis Reumatoide.

Linfocitos.

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo en artritis reumatoide, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos.

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de XELJANZ® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas.

Artritis reumatoide.

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de XELJANZ®, o la reducción de la dosis de XELJANZ®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), (Estudio I, vea la Sección 5.1) se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41%

y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) , se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0.9%, 1.24% y 1.14% de los pacientes que recibían placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%, 0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, XELJANZ® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Se informaron elevaciones de ALT y AST en un amplio estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR que tenían 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Lípidos.

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con XELJANZ® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

- Aumento medio del colesterol LDL de 15% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día, en el mes 12 y aumento del 16% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 19% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

- Aumento medio del colesterol HDL de 17% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y 18% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 12 y aumento del 19% en el grupo de XELJANZ® 5 mg dos veces al día y del 20% en el grupo de XELJANZ® 10 mg dos veces al día en el mes 24.

Se notificaron elevaciones del colesterol LDL y del colesterol HDL en un gran estudio aleatorizado (PASS) en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional.

Tanto para artritis reumatoide como para psoriásica, los cocientes medios de Colesterol LDL/ Colesterol HDL y los cocientes entre apolipoproteína B (ApoB)/ApoA1 esencialmente no cambiaron en los pacientes tratados con XELJANZ®.

En un ensayo clínico controlado, las elevaciones en el colesterol LDL y en ApoB disminuyeron a los niveles que estaban presentes antes del tratamiento como respuesta a la terapia con estatinas.

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones

Interacciones que afectan la utilización de XELJANZ® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por sí solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%,

respectivamente. La coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y C de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente.

Potencial de XELJANZ® XR para influir en la farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg y 10 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerativa.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la C_{máx} de metotrexato en un 10% y un 13% respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos y con colitis ulcerativa, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con colitis ulcerativa.

Población pediátrica.

Se han realizado estudios de interacciones medicamento-medicamento únicamente con adultos.

Nuevas dosificación y grupo etario

Posología.

No se ha estudiado XELJANZ® XR combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Método de Administración.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se administran por vía oral, con o sin alimentos.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trague las tabletas de XELJANZ® XR enteras e intactas. No las rompa, divida ni mastique.

Posología para Artritis Reumatoide.

XELJANZ® / XELJANZ® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

XELJANZ®

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrada dos veces al día.

XELJANZ® XR

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día.

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Artritis Psoriásica.

XELJANZ® 5mg.

La dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg administrado dos veces al día en combinación con DMARD sintéticos convencionales (DMARDs). Toda la información proporcionada en esta sección para la indicación de artritis psoriásica se aplica a XELJANZ® 5 mg dos veces al día.

La dosis recomendada de XELJANZ® XR es 11 mg administrado una vez al día usado en combinación con sintéticos convencionales (DMARDs).

XELJANZ® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y C_{máx}) con XELJANZ® 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis psoriásica es aplicable a XELJANZ® 5 mg dos veces al día y XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de XELJANZ® Tabletas a XELJANZ® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Psoriásica.

El día siguiente a la última dosis de XELJANZ® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con XELJANZ® 5 mg dos veces al día a XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Posología para Espondilitis anquilosante

XELJANZ

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg administrados dos veces al día.

XELJANZ XR

La dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg administrados una vez al día.

XELJANZ XR 11 mg una vez al día ha demostrado una exposición equivalente (ABC y C_{máx}) a XELJANZ 5 mg dos veces al día. Toda la información provista en esta sección para la indicación de Espondilitis anquilosante es aplicable a XELJANZ 5 mg dos veces al día y XELJANZ XR 11 mg una vez al día ya que contienen el mismo ingrediente activo (tofacitinib).

Cambio de tabletas de XELJANZ a tabletas de XELJANZ XR para la posología de la Espondilitis anquilosante

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiar a XELJANZ XR 11 mg una vez al día al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Posología en Colitis Ulcerativa

XELJANZ® 5 mg

La dosis recomendada de XELJANZ® 5mg para pacientes adultos con colitis ulcerativa de actividad moderada a severa es de 10 mg por vía oral dos veces al día para la inducción durante al menos 8 semanas y de 5 mg dos veces al día para el mantenimiento.

Descontinuar la terapia de inducción en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico en la semana 16.

XELJANZ® XR

La dosis de mantenimiento recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg o 22 mg una vez al día dependiendo de la respuesta terapéutica.

Para los pacientes refractarios, como los que fallaron en la terapia previa con antagonistas del TNF, se debe considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día o XELJANZ XR 22 mg una vez al día.

En general, use la dosis más baja efectiva para mantener los beneficios terapéuticos.

Cambio de tabletas XELJANZ a tabletas XELJANZ XR

Los pacientes tratados con XELJANZ 5 mg dos veces al día pueden cambiarse a XELJANZ XR 11 mg una vez al día, al día siguiente de la última dosis de XELJANZ 5 mg.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

<u>Recuento Bajo de Linfocitos (Ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))</u>	
Valor de Laboratorio (células/mm³)	Recomendación
Recuento de linfocitos ≥ 500	Mantener la dosis.
Recuento de linfocitos < 500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpir el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	<p>Para pacientes que reciben XELJANZ® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de XELJANZ®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el tratamiento con XELJANZ® 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para pacientes que reciben XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de XELJANZ® XR. Cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.</p>
RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).	Interrumpa la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con XELJANZ® / XELJANZ® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones (Sección 4.4))	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de XELJANZ® / XELJANZ® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Si la dosis de XELJANZ® es 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o XELJANZ® XR 11 mg cada dos días). Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis). En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser

administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Artritis Psoriásica.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En insuficiencia renal moderada a severa, para pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día, reducir la dosis a 5mg una vez al día, y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día. (Incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis) En pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis, la dosis debe ser administrada después de la sesión. Si la dosis fue administrada antes de la sesión de hemodiálisis, no se recomienda la administración de una dosis complementaria.

Espondilitis anquilosante

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis)

Colitis ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluidos, entre otros, los sometidos a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función renal normal es de 5 mg dos veces al día y para pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal grave (incluidos, entre otros, los que se someten a hemodiálisis), la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función renal normal es de 22 mg una vez al día.

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (XELJANZ® 5 mg dos veces al día o XELJANZ® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Reumatoide.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse XELJANZ®/XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de XELJANZ® no debe exceder los 5 mg una vez al día, para pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Artritis Psoriásica.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se debe administrar XELJANZ® / XELJANZ® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11mg una vez al día, cambiar a XELJANZ® 5 mg una vez al día.

Espondilitis anquilosante

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ/XELJANZ XR no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Colitis Ulcerativa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. XELJANZ no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg dos veces al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 10 mg dos veces al día, y la dosis

recomendada es de 5 mg una vez al día cuando la dosis indicada en presencia de función hepática normal es de 5 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada de XELJANZ® XR es de 11 mg una vez al día si la dosis en presencia de función hepática normal es de 22 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ® es de 5 mg una vez al día, en pacientes con XELJANZ® XR 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis anquilosante, Colitis Ulcerativa que reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

En pacientes en tratamiento con XELJANZ® 5mg dos veces al día o XELJANZ XR® 11 mg una vez al día que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis recomendada es de XELJANZ® es 5 mg una vez al día. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

Artritis Reumatoide.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP 2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® 5mg/XELJANZ® XR 11mg no debe superar los 5mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5 mg/XELJANZ® XR 11mg con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®5mg/XELJANZ® XR 11mg.

Artritis Psoriásica.

En pacientes que están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) y/o en pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol) la dosis de XELJANZ® /XELJANZ XR® no debe superar los 5 mg una vez al día. La coadministración de XELJANZ® 5 mg dos veces al día/XELJANZ®XR 11 mg al día con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir

pérdida o reducción de la respuesta clínica (ver sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ®/XELJANZ® XR.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol). La dosis recomendada de XELJANZ es de 5 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR es de 11 mg en días alternos, en pacientes que reciben uno o más medicamentos concomitantes que dan como resultado una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (p. ej., fluconazol).

Colitis Ulcerativa

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que producen inhibición moderada de CYP3A4 e inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ[®] debe reducirse a 5 mg dos veces al día si el paciente toma 10 mg dos veces al día, y la dosis de XELJANZ[®] debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 5 mg dos veces al día.

En pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que provocan una inhibición moderada de CYP3A4 y una inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol), la dosis de XELJANZ[®] XR debe reducirse a 11 mg una vez al día si el paciente toma 22 mg una vez al día, y la dosis de XELJANZ XR debe reducirse a 5 mg una vez al día si el paciente toma 11 mg una vez al día.

Pacientes con Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Colitis Ulcerativa que reciben Inductores de Citocromo P450 (CYP3A4).

La coadministración de XELJANZ[®] / XELJANZ[®] XR con inductores potentes de CYP (por ejemplo, rifampicina) puede provocar la pérdida o disminución de la respuesta clínica (ver sección 4.5). No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con XELJANZ[®]/XELJANZ[®] XR.

Pacientes Ancianos (≥65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XELJANZ[®] / XELJANZ[®] XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, dosificación y grupo etario, inserto versión CDSv30.0_20Dic2021, información para prescribir versión CDSv30.0_20Dic2021 allegados mediante radicado 20221197253 para el producto XELJANS XR principio activo tofacitinib de liberación modificada equivalente a 11 mg. La nueva indicación solicitada: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional.

Como soporte de la concentración presenta estudio A3921215 fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos para demostrar la no inferioridad de la

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

eficacia de una dosis diaria de tofacitinib en comprimidos de liberación modificada de 11 mg frente a una dosis de 5 mg dos veces al día del comprimido de liberación inmediata en pacientes adultos con artritis reumatoide que continuaban en terapia con metotrexato, participaron 209 pacientes, divididos en brazo tofacitinib liberación modificada de 11 mg (n=104) y brazo tofacitinib liberación inmediata 5 mg dos veces al día (n=105). El desenlace principal de cambio del puntaje de la actividad de la enfermedad (DAS28-4) a la semana 12 fue de -2.43 y -2.85 en cada brazo respectivamente, cumpliendo criterio de no inferioridad. Similares resultados se encontraron con las variables DAS28-4, ACR20, ACR50, ACR70, así como en variables de calidad de vida (HAQ-DI).

Como soporte de la nueva indicación presenta estudio A3921119, fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib de tres dosis en sujetos con espondilitis anquilosante (AS) activa. Participaron 208 pacientes, divididos en subgrupo con dosis de 2 mg dos veces al día (n=52), 5 mg dos veces al día (n=52), 10 mg dos veces al día (n=52) consistente en dos tableas de 5 mg, placebo dos veces al día (n=51). A las 12 semanas el porcentaje de pacientes que alcanzó el 20% de mejoría en la puntuación ASAS20 fue 56%, 63%, 67.4% y 40% en cada uno de los subgrupos respectivamente. Otros desenlaces también evidenciaron mejorías clínicamente significativas con respecto a placebo.

Estudio fase 3 sobre la eficacia y seguridad de tofacitinib en sujetos con espondilitis anquilosante activa (NCT03502616), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, participaron en total 270 pacientes, divididos en subgrupo de tofacitinib 5 mg/2 veces al día por 48 semanas (n= 133) y subgrupo placebo por 16 semanas seguido de tofacitinib 5 mg/2 veces al día por 32 semanas. El objetivo primario de alcanzar respuesta de (ASAS20) a la semana 16 fue de 56.39% vs 29.41% respectivamente, diferencia estadísticamente significativa a favor de la terapia de prueba. Similares resultados se encontraron en la variable (ASAS)40. El desenlace secundario de ASAS20 en las semanas 2, 8 y 12 la respuesta fue favorable a tofacitinib, pero a las semanas 24, 32 y 48 el grupo que inició con placebo seguido de tofacitinib igualó la respuesta favorable al grupo tofacitinib sin diferencias estadísticamente significativas. Los eventos adversos serios a la semana 16 en ambos subgrupos fue de 1.5% vs 0.74%, a la semana 48 5.26% vs 1.47% respectivamente.

Adicionalmente, para la indicación “tratamiento de pacientes adultos con Espondilitis anquilosante (EA) activa que no han respondido adecuadamente a la terapia convencional”, debe considerar a lo conceptuado en la presente Acta numeral 3.4.1.6: Considerando los problemas de seguridad asociados al uso del producto de la referencia, particularmente los relacionados con incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), infarto del miocardio, cáncer de pulmón y linfoma (estudio A3921133) en comparación con los agentes antiTNFs, la Sala solicita al interesado justificar el texto de la indicación solicitada (en espondilitis anquilosante),

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dado que considera que su indicación debe ser ante el fallo o intolerancia a los agentes antiTNFs.

Las precauciones y advertencias deben incluir el siguiente texto:

Los estudios sugieren que los inhibidores JAK tienen como efecto de clase un incremento de riesgo cardiovascular, eventos tromboticos, neoplasias, infecciones y muerte en comparación con los agentes antiTNFs, por lo cual, solo debe usarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en pacientes mayores de 65 años o fumadores o exfumadores o con otros factores de riesgo cardiovascular o con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias. Algunos de estos riesgos se pueden incrementar incluso a partir de los 50 años.

3.4.1.8. DESCOVY® 200MG/25MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20131470
Radicado : 20221186632 / 20221213482
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada Tableta Contiene: Emtricitabina 200 mg, Tenofovir Alafenamida Fumarato 28 mg, equivalente a Tenofovir Alafenamida 25mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la formulación.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- IPP versión CO-AUG22-EU-JUN19-AU-JAN21(PrEP) allegado mediante radicado 20221186632
- Inserto versión CO-AUG22-EU-JUN19-AU-JAN21(PrEP) allegado mediante radicado 20221186632

Nuevas indicaciones

Tratamiento de la infección por el VIH-1

Descovy está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Profilaxis previa a la exposición al VIH-1

Descovy está indicado para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de contraer el VIH-1 por vía sexual en adultos de riesgo, excluidas las personas en riesgo que tienen relaciones sexuales vaginales receptivas.

Nueva dosificación

Posología

Tratamiento de la infección por el VIH-1

Descovy se debe administrar por vía oral tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Descovy en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de Descovy	Tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH (ver sección 4.5)
Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat ¹ Lopinavir con ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

¹ Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento, ver sección 5.1.

PrEP del VIH-1

En adultos no infectados por el VIH-1, Descovy se toma por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg

Si la persona omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si una persona omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si la persona vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (ClCr) ≥ 30 ml/min. Descovy se debe suspender en las personas cuyo ClCr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Descovy se debe evitar, se puede utilizar en estas personas si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Descovy se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Descovy se debe evitar en personas con ClCr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Descovy en estas poblaciones.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en personas con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
No utilizar Descovy para la PrEP en personas con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

Nuevas precauciones o advertencias

- Personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos

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.

Personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)

Las personas con hepatitis B o C crónica, tratadas con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en las personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Descovy en personas infectadas por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En personas infectadas por VHB que interrumpen el tratamiento con Descovy hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es conveniente, puede estar justificado el inicio de una

terapia antihepatitis B, especialmente en personas con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Manejo integral para reducir el riesgo de infecciones adquiridas por vía sexual y el desarrollo de resistencia al VIH-1 cuando se utiliza Descovy para la PrEP del VIH-1

Estrategia integral de prevención

Utilizar Descovy para la PrEP a fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1. Como parte de una estrategia integral de prevención para reducir el riesgo de infecciones adquiridas por vía sexual, asesorar a las personas sobre el uso de otras medidas de prevención (por ejemplo, el uso constante y correcto del preservativo, el conocimiento del estado del VIH-1 de la pareja, la realización periódica de pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión del VIH-1). Se desconoce el tiempo que transcurre desde el inicio de Descovy para la PrEP del VIH-1 hasta la protección máxima contra la infección por el VIH-1.

Riesgo de resistencia con la infección por el VIH-1 no detectada

Descovy solamente debe utilizarse para reducir el riesgo de contraer el VIH-1 en personas que se ha confirmado que son VIHnegativas. Se debe confirmar el estado de VIH-1 negativo antes de iniciar Descovy para la PrEP y de forma rutinaria en las personas que toman Descovy para la PrEP. Pueden surgir sustituciones de resistencia al VIH-1 en personas con la infección por el VIH-1 no detectada que estén tomando solamente Descovy, porque Descovy por sí solo no constituye un régimen completo para el tratamiento del VIH-1.

Si se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección aguda por VIH-1 y se sospecha una exposición reciente (<1 mes) al VIH-1, deben seguirse las directrices clínicas locales y se debe utilizar una prueba aprobada o autorizada para ayudar al diagnóstico de la infección aguda o primaria por VIH-1.

Importancia de la adherencia

Aconsejar a las personas no infectadas por el VIH-1 que sigan estrictamente la pauta de administración de Descovy recomendada. La eficacia de Descovy en la reducción del riesgo de contraer el VIH-1 está fuertemente correlacionada con el cumplimiento terapéutico, como lo

demuestran los niveles medibles del medicamento. Algunas personas pueden beneficiarse de visitas y de asesoramiento más frecuentes para apoyar el cumplimiento terapéutico.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en personas con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las personas con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichas personas, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia 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 la 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 después de 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 útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concierne 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 útero 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. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen 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.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Descovy se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por el VIH-1 cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si Descovy se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes infectados por el VIH-1 que reciban Descovy o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha 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.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En general, Descovy se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de Descovy con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Descovy o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Descovy solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Descovy no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH-1 no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Descovy en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Tratamiento de la infección por el HIV-1: la evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos

que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas¹

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse 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.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311- 1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Descovy comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

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

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Personas con insuficiencia renal

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento ($n = 6$), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos ($n = 242$), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Experiencia de los estudios clínicos en adultos no infectados por el VIH-1

No se identificaron nuevas reacciones adversas a Descovy en un estudio de doble ciego, aleatorizado y con control activo (Estudio DISCOVER 2055) en el que un total de 5387 hombres adultos no infectados por el VIH-1 o mujeres transgéneros que mantienen relaciones sexuales con hombres recibieron Descovy ($N=2694$) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($N=2693$) una vez al día para la PrEP del VIH-1. La mediana de la duración de la exposición a Descovy y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato fue de 86 y 87 semanas, respectivamente.

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 Departamento de Farmacovigilancia de GILEAD SCIENCES COLOMBIA S.A.S., enviando un correo electrónico a drugsafetycolombia@gilead.com.

En caso de sobredosis, se debe vigilar a la persona por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Descovy consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico de la persona.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita nueva indicación: **Profilaxis previa a la exposición al VIH-1: Descovy está indicado para la profilaxis previa a la exposición (PrEP) con el fin de reducir el riesgo de contraer el VIH-1 por vía sexual en adultos de riesgo, excluidas las personas en riesgo que tienen relaciones sexuales vaginales receptivas para DESCOVY® 200MG/25MG TABLETAS RECUBIERTAS cuyo principios activos emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida fumarato 28 mg, equivalente a tenofovir alafenamida 25mg forma farmacéutica tableta recubierta, para lo cual presenta estudio GS-US-412-2055 (NCT02842086), ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego que evaluó la seguridad y eficacia de la combinación de dosis fija de emtricitabina y tenofovir alafenamida (F/TAF) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (TVD, Truvada) una vez al día para la profilaxis previa a la exposición en hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres y están en riesgo de infección por VIH-1, hasta 48 semanas y al menos el 50% de los participantes tienen 96 semanas de seguimiento después de la aleatorización y posterior de todos los participantes a la llegada 96 semanas de seguimiento.**

Además evaluó la seguridad ósea entre los tratamientos según lo determinado por las pruebas de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) de la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y la columna vertebral en un subconjunto de participantes en las semanas 48 y 96 en la fase ciega.

Resultados

De los 5387 participantes (DVY 2694 participantes; TVD 2693 participantes) que fueron asignados al azar y recibieron el medicamento de estudio, el 79,0 % completaron la fase

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

doble ciego (4257 participantes; DVY: 78,2 %, 2107 participantes; TVD: 79,8 %, 2150 participantes), y el 21,0 % interrumpieron prematuramente los medicamentos del estudio (1130; DVY: 21,8 %, 587; TVD: 20,2 %, 543).

Hubo menos infecciones con DVY (7) que con TVD (15) para el análisis primario del criterio principal de valoración cuando todos los participantes tenían un seguimiento mínimo de 48 semanas y al menos el 50 % de los participantes habían completado su visita de la semana 96. La razón de tasas de incidencia del VIH-1 (DVY versus TVD) fue de 0,468 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,191, 1,149). Se demostró que DVY no es inferior a TVD, ya que el límite superior del IC del 95 % bilateral de la relación de tasas fue inferior a 1,62.

Adicionalmente, la Sala aclara que en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.8., recomendó la aprobación de la asociación a dosis fija 200mg de emtricitabina y 71.1mg de tenofovir alafenamida monofumarato equivalentes a 25mg de tenofovir alafenamida tableta recubierta, en la indicación: “Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (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.

Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento pre exposición al VIH-1 con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en individuos en riesgo de contagio de VIH-1 que practiquen sexo vaginal receptivo debido a que la efectividad no ha sido evaluada en esta población.”

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la ampliación de indicaciones así:

Tratamiento de la infección por el VIH-1

Descovy está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (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.

Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento pre exposición al VIH-1 con emtricitabina/tenofovir alafenamida.

Limitaciones de uso:

La indicación no incluye el uso de emtricitabina/tenofovir alafenamida en individuos en riesgo de contagio de VIH-1 que practiquen sexo vaginal receptivo debido a que la efectividad no ha sido evaluada en esta población.

Nueva dosificación

Posología

Tratamiento de la infección por el VIH-1

Descovy se debe administrar por vía oral tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosis de Descovy en función del tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH

Dosis de Descovy	Tercer fármaco de la pauta de tratamiento contra el VIH (ver sección 4.5)
Descovy 200/10 mg una vez al día	Atazanavir con ritonavir o cobicistat Darunavir con ritonavir o cobicistat ¹ Lopinavir con ritonavir
Descovy 200/25 mg una vez al día	Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivirina, raltegravir

¹ Descovy 200/10 mg en combinación con darunavir 800 mg y cobicistat 150 mg, administrado como tableta de combinación a dosis fija, se estudió en sujetos que nunca habían recibido tratamiento, ver sección 5.1.

PrEP del VIH-1

En adultos no infectados por el VIH-1, Descovy se toma por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

La dosis recomendada de Descovy es de 200/25 mg

Si la persona omite una dosis de Descovy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Descovy lo antes posible y continuar la pauta habitual de administración. Si una persona omite una dosis de Descovy por más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si la persona vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Descovy, debe tomar otra tableta.

Personas de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en personas de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con un aclaramiento de creatinina estimado (CICr) ≥ 30 ml/min. Descovy se debe suspender en las personas cuyo CICr estimado descienda por debajo de 30 ml/min durante el tratamiento.

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en adultos con nefropatía terminal (CICr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica; aunque en general Descovy se debe evitar, se puede utilizar en estas personas si se considera que los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En los días de hemodiálisis, Descovy se debe administrar cuando esta haya finalizado.

Descovy se debe evitar en personas con CICr estimado ≥ 15 ml/min y < 30 ml/min, o < 15 ml/min que no reciben hemodiálisis crónica, ya que no se ha establecido la seguridad de Descovy en estas poblaciones.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis de Descovy en personas con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Descovy en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes

No utilizar Descovy para la PrEP en personas con estado del VIH-1 desconocido o positivo.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)
- Enfermedad hepática
- Peso y parámetros metabólicos
- Disfunción mitocondrial después de la exposición in útero
- Síndrome de reconstitución inmune
- Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1
- Terapia triple con nucleósidos
- Infecciones oportunistas
- Osteonecrosis
- Nefrotoxicidad
- Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica
- Administración concomitante de otros medicamentos

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.

Personas infectadas por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC)

Las personas con hepatitis B o C crónica, tratadas con terapia antirretroviral tienen un riesgo mayor de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en las personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC).

Tenofovir alafenamida es activo frente al virus de la hepatitis B (VHB). La interrupción del tratamiento con Descovy en personas infectadas por VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. En personas infectadas por VHB que interrumpen el tratamiento con Descovy hay que efectuar un seguimiento estrecho, clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. Si es conveniente, puede estar justificado el inicio de una terapia antihepatitis B, especialmente en personas con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Manejo integral para reducir el riesgo de infecciones adquiridas por vía sexual y el desarrollo de resistencia al VIH-1 cuando se utiliza Descovy para la PrEP del VIH-1

Estrategia integral de prevención

Utilizar Descovy para la PrEP a fin de reducir el riesgo de infección por el VIH-1. Como parte de una estrategia integral de prevención para reducir el riesgo de infecciones adquiridas por vía sexual, asesorar a las personas sobre el uso de otras medidas de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

prevención (por ejemplo, el uso constante y correcto del preservativo, el conocimiento del estado del VIH-1 de la pareja, la realización periódica de pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual que puedan facilitar la transmisión del VIH-1). Se desconoce el tiempo que transcurre desde el inicio de Descovy para la PrEP del VIH-1 hasta la protección máxima contra la infección por el VIH-1.

Riesgo de resistencia con la infección por el VIH-1 no detectada

Descovy solamente debe utilizarse para reducir el riesgo de contraer el VIH-1 en personas que se ha confirmado que son VIH negativas. Se debe confirmar el estado de VIH-1 negativo antes de iniciar Descovy para la PrEP y de forma rutinaria en las personas que toman Descovy para la PrEP. Pueden surgir sustituciones de resistencia al VIH-1 en personas con la infección por el VIH-1 no detectada que estén tomando solamente Descovy, porque Descovy por sí solo no constituye un régimen completo para el tratamiento del VIH-1.

Si se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección aguda por VIH-1 y se sospecha una exposición reciente (<1 mes) al VIH-1, deben seguirse las directrices clínicas locales y se debe utilizar una prueba aprobada o autorizada para ayudar al diagnóstico de la infección aguda o primaria por VIH-1.

Importancia de la adherencia

Aconsejar a las personas no infectadas por el VIH-1 que sigan estrictamente la pauta de administración de Descovy recomendada. La eficacia de Descovy en la reducción del riesgo de contraer el VIH-1 está fuertemente correlacionada con el cumplimiento terapéutico, como lo demuestran los niveles medibles del medicamento. Algunas personas pueden beneficiarse de visitas y de asesoramiento más frecuentes para apoyar el cumplimiento terapéutico.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Descovy en personas con trastornos hepáticos significativos subyacentes.

Las personas con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de alteración de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en dichas personas, se tendrá que considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en

parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia 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 la 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 después de 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 útero 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 útero 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. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones incluyen 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.

Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en caso de reconstitución inmune; no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos acontecimientos se pueden producir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que albergan mutaciones del VIH-1

Descovy se debe evitar en pacientes con VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales que albergan la mutación K65R.

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana en pacientes infectados por el VIH-1 cuando tenofovir disoproxil fumarato se combinaba con lamivudina y abacavir, así como con lamivudina y didanosina en una pauta posológica de una vez al día. Por lo tanto, los mismos problemas pueden aparecer si Descovy se administra con un tercer análogo de nucleósidos.

Infecciones oportunistas

Los pacientes infectados por el VIH-1 que reciban Descovy o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar adquiriendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y deben permanecer, por lo tanto, bajo la observación clínica estrecha 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.

Nefrotoxicidad

No se puede excluir un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de tenofovir debida a la administración de tenofovir alafenamida.

Pacientes con nefropatía terminal que reciben hemodiálisis crónica

En general, Descovy se debe evitar, pero se puede utilizar en adultos con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) que reciben hemodiálisis crónica si los posibles beneficios superan a los posibles riesgos. En un estudio de emtricitabina + tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir + cobicistat en una tableta de combinación a dosis fija (E/C/F/TAF) en adultos infectados por el VIH-1 con nefropatía terminal (ClCr estimado < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica, la eficacia se mantuvo durante 48 semanas, pero la exposición a emtricitabina fue significativamente superior a la obtenida en pacientes con función renal normal. Aunque no se identificaron problemas de seguridad nuevos, las consecuencias del aumento de la exposición a emtricitabina continúan siendo inciertas.

Administración concomitante de otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de Descovy con ciertos antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicrobianos (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa (IPs) del VIH distintos de atazanavir, lopinavir y darunavir.

Descovy no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), emtricitabina, lamivudina o adefovir dipivoxil.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de Descovy o de sus componentes en mujeres embarazadas. No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. No obstante, existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos expuestos) que indican que emtricitabina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos de emtricitabina en términos de parámetros de fertilidad, embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Los estudios de tenofovir alafenamida realizados en animales no han mostrado evidencia de efectos perjudiciales en los parámetros de fertilidad, embarazo o desarrollo fetal.

Descovy solo se debe usar durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Emtricitabina se excreta en la leche materna. En estudios en animales se ha observado que tenofovir se excreta en la leche.

No hay datos suficientes sobre los efectos de emtricitabina y tenofovir en recién nacidos/lactantes. Por tanto, Descovy no se debe utilizar durante la lactancia.

Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que presentan infección por VIH-1 no den el pecho a sus hijos bajo ningún concepto.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad relativos al uso de Descovy en seres humanos. En los estudios en animales no se observaron efectos de emtricitabina y tenofovir alafenamida sobre los parámetros de apareamiento ni de fertilidad.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Tratamiento de la infección por el HIV-1: la evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos de seguridad de todos los estudios de fase 2 y 3 en los que 3.112 pacientes infectados por el virus del VIH-1 recibieron medicamentos que contenían emtricitabina y tenofovir alafenamida, y en la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos con 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento y que fueron tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida junto con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija de elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida (en forma de fumarato) 10 mg (E/C/F/TAF) a lo largo de 144 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron diarrea (7%), náuseas (11 %), y cefalea (6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se muestran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Tabla de reacciones adversas 1

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuentes:	anemia ²
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes:	sueños anormales
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes:	cefalea, mareo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes:	náuseas
Frecuentes:	diarrea, vómitos, dolor abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	dispepsia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes:	erupción
Poco frecuentes:	angioedema ^{3,4} , prurito, urticaria ⁴
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Poco frecuentes:	artralgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes:	fatiga

¹ Exceptuando el angioedema, la anemia y la urticaria (ver las notas al pie 2, 3 y 4), todas las reacciones adversas fueron identificadas a partir de estudios clínicos de productos que contenían F/TAF. Las frecuencias se obtuvieron a partir de estudios clínicos de fase 3 con E/C/F/TAF en 866 pacientes adultos que nunca habían recibido tratamiento a lo largo de 144 semanas de tratamiento (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111).

² Esta reacción adversa no se observó en los estudios clínicos de productos que contenían F/TAF, pero fue identificada a partir de estudios clínicos o de la experiencia poscomercialización para emtricitabina cuando se utilizó con otros antirretrovirales.

³ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen emtricitabina.

⁴ Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia poscomercialización para productos que contienen tenofovir alafenamida.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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. Se han notificado también trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); no obstante, el tiempo hasta el inicio notificado es más variable y estos efectos pueden producirse 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.

Cambios en las pruebas de laboratorio de lípidos

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los estudios realizados con pacientes sin tratamiento previo, se observaron aumentos con respecto al valor basal tanto en el grupo de tratamiento que contenía tenofovir alafenamida fumarato como en el que contenía tenofovir disoproxil fumarato para los parámetros lipídicos en condiciones de ayuno de colesterol total, colesterol directo ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en la semana 144. La mediana del aumento con respecto al valor basal de dichos parámetros fue mayor en el grupo tratado con E/C/F/TAF que en el tratado con elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 245 mg (E/C/F/TDF) en la semana 144 ($p < 0,001$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento para el colesterol total en condiciones de ayuno, el colesterol directo ligado a LDL y HDL y los triglicéridos). La mediana (Q1, Q3) del cambio con respecto al valor basal en el cociente colesterol total/colesterol HDL en la semana 144 fue de 0,2 (-0,3; 0,7) en el grupo tratado con E/C/F/TAF y de 0,1 (-0,4; 0,6) en el grupo tratado con E/C/F/TDF ($p = 0,006$ para la diferencia entre los grupos de tratamiento).

En un estudio de pacientes virológicamente suprimidos que cambiaron de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (Estudio GS-US-311- 1089), se observaron aumentos respecto al valor basal en los parámetros lipídicos en ayunas de colesterol total, colesterol LDL directo y triglicéridos en el grupo Descovy comparado con la escasa variación en el grupo de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ($p \leq 0,009$ para la diferencia entre los grupos en los cambios respecto al valor basal). En la semana 96 en ambos grupos de tratamiento se observó escasa variación respecto a los valores basales en la mediana de colesterol HDL y glucosa en ayunas, así como en el cociente de colesterol total en ayunas y colesterol HDL. Ninguno de estos cambios se consideró de interés clínico.

En un estudio de pacientes adultos virológicamente suprimidos que cambiaron de abacavir/lamivudina a Descovy manteniendo el tercer fármaco antirretroviral (estudio GS-US-311-1717), se observaron variaciones mínimas en los valores de los lípidos.

Parámetros metabólicos

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

Población pediátrica

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 48 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0106) en el que pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 12 a < 18 años de edad que nunca habían recibido tratamiento recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida administrado con elvitegravir y cobicistat en 50 pacientes adolescentes fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Personas con insuficiencia renal

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida fue evaluada a lo largo de 144 semanas en un estudio clínico abierto (GS-US-292-0112) en el que 248 pacientes infectados por el VIH-1 que o bien nunca habían recibido tratamiento (n = 6), o bien eran pacientes virológicamente suprimidos (n = 242), con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada mediante el método de Cockcroft-Gault [eTFGCG]: 30-69 ml/min) recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada fue similar al de los pacientes con función renal normal.

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida se evaluó durante 48 semanas en un estudio clínico abierto, de un solo brazo (GS-US-292-1825) en el que 55 pacientes infectados por VIH-1, virológicamente suprimidos y con nefropatía terminal (eTFGCG < 15 ml/min) en hemodiálisis crónica recibieron emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija. No se identificaron problemas de seguridad nuevos en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis crónica tratados con emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija.

Pacientes coinfectados por el VIH y el VHB

La seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija (elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida [E/C/F/TAF]) fue evaluada en 72 pacientes coinfectados por VIH/VHB que recibieron tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249), hasta la semana 48, en el que los pacientes cambiaron de una pauta antirretroviral (que incluía tenofovir disoproxil fumarato [TDF] en 69 de 72 pacientes) a E/C/F/TAF. Según estos datos limitados, el perfil de seguridad de emtricitabina y tenofovir alafenamida en combinación con elvitegravir y cobicistat como tableta de combinación a dosis fija en pacientes coinfectados por VIH/VHB fue similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

Experiencia de los estudios clínicos en adultos no infectados por el VIH-1

No se identificaron nuevas reacciones adversas a Descovy en un estudio de doble ciego, aleatorizado y con control activo (Estudio DISCOVER 2055) en el que un total de 5387 hombres adultos no infectados por el VIH-1 o mujeres transgéneros que mantienen relaciones sexuales con hombres recibieron Descovy (N=2694) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (N=2693) una vez al día para la PrEP del VIH-1. La mediana de la duración de la exposición a Descovy y emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato fue de 86 y 87 semanas, respectivamente.

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 Departamento de Farmacovigilancia de GILEAD SCIENCES COLOMBIA S.A.S., enviando un correo electrónico a drugsafetycolombia@gilead.com.

En caso de sobredosis, se debe vigilar a la persona por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de Descovy consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico de la persona.

Emtricitabina se puede eliminar mediante hemodiálisis, que elimina aproximadamente el 30% de la dosis de emtricitabina en un periodo de diálisis de 3 horas iniciado en un plazo de 1,5 horas después de la administración de emtricitabina. Tenofovir se elimina eficazmente

mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Se desconoce si emtricitabina o tenofovir se pueden eliminar con diálisis peritoneal.

La Sala considera que la IPP e Inserto, se deben ajustar al presente concepto.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. NUCALA 100mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188045
Radicado : 20221190904
Fecha : 25/08/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a Mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e Información para Prescribir e instrucciones de uso versión GDS16/IPI06 de 08 de Julio de 2022 allegados mediante radicado 20221190904

Nuevas indicaciones

Asma Eosinofílica Severa

NUCALA está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

NUCALA está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) inadecuadamente controlada.

Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA)

NUCALA está indicado como tratamiento adicional de Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Síndrome hipereosinofílico (HES)

NUCALA está indicado para el tratamiento de Síndrome Hipereosinofílico (HES) en pacientes de 18 años en adelante

Nueva dosificación

Forma Farmacéutica:

Solución para inyección en una pluma precargada de 100 mg/ml (auto inyector)

Solución para inyección en una jeringa precargada de 100 mg/ml (jeringa de seguridad)

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).

NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Poblaciones

Asma Eosinofílica Severa

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

RSCcPN

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg de NUCALA administrados mediante inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para RSCcPN.

EGPA

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (consultar Uso y Manejo).

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 300 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una vez cada 4 semanas.

HES

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (véase Uso y Manejo).

Adultos (18 años en adelante)

La dosis recomendada es 300 mg de NUCAL administrados por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Nuevas reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos

recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

RSCcPN

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas en sujetos con RSCcPN (NUCALA 100 mg n= 206, placebo n= 201), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

EGPA

En un estudio controlado con placebo doble ciego en sujetos con EGPA (300 mg NUCALA n=68, placebo n=68) no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

HES

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas en sujetos con HES (300 mg de NUCALA n = 54, placebo n = 54), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa. El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con HES (n =102) registrados en un estudio de extensión abierto de 20 semanas fue similar al perfil de seguridad de los pacientes del estudio pivotal controlado con placebo.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Raro

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación de nuevas indicaciones para NUCALA 100mg/mL solución inyectable cuyo principio activo es mepolizumab 100 mg/mL solución inyectable en las indicaciones “...

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN)

NUCALA está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario en pacientes adultos con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) inadecuadamente controlada.

Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA)

NUCALA está indicado como tratamiento adicional de Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Síndrome hipereosinofílico (HES)

NUCALA está indicado para el tratamiento de Síndrome Hipereosinofílico (HES) en pacientes de 18 años en adelante”, para lo cual presenta:

-Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN), el estudio 205687 (SYNAPSE) fue un estudio de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó 407 pacientes a partir de los 18 años con RSCcPN. Los pacientes incluidos en el estudio debían tener una puntuación de síntomas de obstrucción nasal en una escala visual analógica (EVA) >5, de un máximo de 10 puntos, una puntuación de síntomas global en una EVA >7, de un máximo de 10 puntos, y una puntuación endoscópica bilateral de pólipos nasales (PN) ≥5, de un máximo de 8 puntos (con una puntuación mínima de 2 en cada cavidad nasal). Además, los pacientes debían tener un historial clínico de al menos una cirugía previa de pólipos nasales en los últimos 10 años.

Las variables coprimarias fueron el cambio desde la situación basal hasta la semana 52 de la puntuación total endoscópica de PN y el cambio desde la situación basal en la puntuación media de obstrucción nasal (EVA) durante las semanas 49-52. La variable secundaria principal fue el tiempo hasta la primera cirugía de PN hasta la semana 52 (la cirugía se definió como cualquier procedimiento que resultara en la incisión o extirpación de tejido a través de instrumentos [p. ej. polipectomía] en la cavidad nasal).

Resumen de los resultados de las variables primaria:

Puntuación total endoscópica en la semana 52 obtuvo una diferencia de -1 punto entre el medicamento y el placebo el cual fue estadísticamente significativo.

Puntuación de obstrucción nasal (EVA) (semanas 49 a 52) se obtuvo una diferencia de -3,14 a favor del medicamento estadísticamente significativo.

Durante el periodo de 52 semanas de tratamiento, los pacientes en el grupo de mepolizumab tuvieron una probabilidad menor de someterse a una cirugía de PN comparado con los pacientes del grupo placebo. El riesgo de cirugía durante el periodo de tratamiento fue significativamente menor en un 57% para los pacientes tratados con mepolizumab en comparación con el placebo (Hazard Ratio: 0,43; IC 95%: 0,25; 0,76; p=0,003).

Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA): El estudio MEA115921 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas que evaluó a 136 pacientes adultos con GEPA con antecedentes de recaídas o de enfermedad refractaria y que estaban en tratamiento estable con corticosteroides orales (OCS; ≥7,5

a ≤ 50 mg/día de prednisolona/prednisona), con o sin terapia inmunosupresora estable (excluyendo ciclofosfamida). Durante el estudio se permitió otro estándar de tratamiento de mantenimiento. El 53% (n=72) también recibió tratamiento inmunosupresor concomitante de forma estable.

Los pacientes con GEPA con compromiso orgánico o potencialmente mortal fueron excluidos del estudio MEA115921. Los pacientes recibieron una dosis de 300 mg de mepolizumab o bien de placebo administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, además de su prednisolona/prednisona de base con o sin tratamiento inmunosupresor. La dosis de OCS se redujo a discreción del investigador.

Las variables coprimarias fueron la duración total acumulada de remisión, definida como una puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham (BVAS, por sus siglas en inglés) igual a 0 más una dosis de prednisolona/prednisona ≤ 4 mg/día, y la proporción de pacientes en remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48 de tratamiento. Una BVAS=0 representa que no hay vasculitis activa.

En comparación con el placebo, los pacientes que recibieron mepolizumab 300 mg lograron un tiempo acumulado en remisión significativamente mayor. Adicionalmente, en comparación con el placebo, una proporción significativamente mayor de los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab alcanzaron la remisión tanto en la semana 36 como en la semana 48.

Para ambas variables coprimarias, en comparación con el placebo, el efecto beneficioso observado con el tratamiento de mepolizumab 300 mg estuvo presente independientemente de si los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor además de los corticosteroides de base.

Utilizando la definición de remisión de la variable secundaria de BVAS=0 más prednisolona/prednisona $\leq 7,5$ mg/día, los pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab también alcanzaron un tiempo acumulado de remisión significativamente mayor ($p < 0,001$) y una mayor proporción de pacientes se encontraban en remisión en las semanas 36 y 48 ($p < 0,001$), en comparación con el placebo.

En comparación con el placebo, el tiempo hasta la primera recaída fue significativamente mayor en pacientes que recibieron 300 mg de mepolizumab ($p < 0,001$). Adicionalmente, los pacientes que recibieron mepolizumab tuvieron una reducción del 50% de la tasa anualizada de recaídas en comparación con el placebo: 1,14 vs 2,27, respectivamente.

Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una dosis diaria media de OCS significativamente menor durante las semanas 48-52 en comparación con los pacientes

que recibieron placebo. Durante las semanas 48 a 52, el 59% y el 44% de los pacientes tratados con mepolizumab alcanzaron una media diaria de OCS $\leq 7,5$ mg y ≤ 4 mg respectivamente, en comparación con el 33% y 7% del grupo placebo.

El 18% de los pacientes en el grupo de mepolizumab fueron capaces de eliminar los OCS por completo, en comparación con el 3% del grupo placebo.

Cuestionario de control del asma – 6 (ACQ-6) Los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una mejora en la media de la puntuación ACQ-6 durante las semanas 49-52 en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

Síndrome hipereosinofílico (SHE), el estudio 200622 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas que evaluó a 108 pacientes ≥ 12 años con SHE. Los pacientes recibieron 300 mg de mepolizumab o placebo administrados por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, mientras continuaban su tratamiento para el SHE. En el estudio 200622, el tratamiento para SHE incluía, pero no se limitaba a OCS, terapia inmunosupresora, citotóxica u otros tratamientos sintomáticos asociados con el SHE, como el omeprazol.

Los pacientes que ingresaron al estudio habían experimentado al menos 2 brotes de SHE en los últimos 12 meses y tenían un recuento de eosinófilos en sangre $\geq 1\ 000$ cél/ μ l durante el cribado. Los pacientes que eran positivos para la quinasa FIP1L1-PDGFR α fueron excluidos del estudio. La variable primaria del estudio 200622 fue la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE durante el periodo de tratamiento de 32 semanas. Un brote de SHE se definió como el empeoramiento de los signos y síntomas clínicos del SHE que requiere incrementar los OCS o incrementar/añadir la terapia citotóxica o inmunosupresora para el SHE o recibir OCS activos enmascarados debido a un incremento de eosinófilos en sangre (en ≥ 2 ocasiones).

El análisis primario comparó pacientes que experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en los grupos de tratamiento de mepolizumab y placebo. Durante el periodo de

tratamiento de 32 semanas, un 50% menos de los pacientes tratados con 300 mg de mepolizumab experimentaron un brote de SHE o se retiraron del estudio en comparación con el grupo placebo; 28% frente al 56%, respectivamente (OR 0,28, IC 95%: 0,12; 0,64)

Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el primer brote de SHE, la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE desde la semana 20 hasta la semana

32, la tasa de brotes de SHE y el cambio desde el inicio en la gravedad de la fatiga. Todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas y respaldaron la variable primaria.

Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el primer brote de SHE, la proporción de pacientes que experimentaron un brote de SHE desde la semana 20 hasta la semana 32, la tasa de brotes de SHE y el cambio desde el inicio en la gravedad de la fatiga. Todas las variables secundarias fueron estadísticamente significativas y respaldaron la variable primaria. De acuerdo a lo anterior, la Sala recomienda aprobar las siguientes indicaciones así:

Asma Eosinofílica Severa:

NUCALA está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN): Nucala está indicado como tratamiento adicional con corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA):

NUCALA está indicado como tratamiento adicional de Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) recurrente o refractaria en pacientes de 18 años de edad y mayores.

Síndrome hipereosinofílico (HES):

NUCALA está indicado para el tratamiento de Síndrome Hipereosinofílico (HES) en pacientes de 18 años en adelante

Nueva dosificación

Forma Farmacéutica:

Solución para inyección en una pluma precargada de 100 mg/ml (auto inyector)

Solución para inyección en una jeringa precargada de 100 mg/ml (jeringa de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad)

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).

NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Poblaciones

Asma Eosinofílica Severa

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

RSCcPN

Adultos

La dosis recomendada es de 100 mg de NUCALA administrados mediante inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para RSCcPN.

EGPA

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (consultar Uso y Manejo).

Adultos (18 años de edad y mayores)

La dosis recomendada es 300 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

HES

Los sitios de inyección deben estar separados por lo menos 5 cm (véase Uso y Manejo).

Adultos (18 años en adelante)

La dosis recomendada es 300 mg de NUCAL administrados por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática (consultar Farmacocinética – Poblaciones de Pacientes Especiales).

Nuevas reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

RSCcPN

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas en sujetos con RSCcPN (NUCALA 100 mg n= 206, placebo n= 201), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

EGPA

En un estudio controlado con placebo doble ciego en sujetos con EGPA (300 mg NUCALA n=68, placebo n=68) no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa.

HES

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 32 semanas en sujetos con HES (300 mg de NUCALA n = 54, placebo n = 54), no se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas para los estudios de asma severa. El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con HES (n =102) registrados en un estudio de

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

extensión abierto de 20 semanas fue similar al perfil de seguridad de los pacientes del estudio pivotal controlado con placebo.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Raro

La Sala considera que el inserto, información para prescribir e instrucciones de uso deben ajustarse al presente concepto.

3.4.2.2. TRULICITY® 1,5mg/0,5mL

Expediente : 20079057
Radicado : 20221198088

Fecha : 2/09/2022
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Diabetes mellitus tipo 2

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

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP PTC_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198088

Nuevas indicaciones

Diabetes Mellitus Tipo 2

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

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

Nuevas precauciones y advertencias

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

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

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

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer

medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

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

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

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

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

Enfermedad gastrointestinal grave

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

Deshidratación

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

Pancreatitis aguda

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

Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con dulaglutida. Si se confirma

pancreatitis, no se debe reanudar el tratamiento con dulaglutida. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, las elevaciones de enzimas pancreáticas por sí solas no son predictivas de pancreatitis aguda.

Hipoglucemia

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

Contenido en sodio

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

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

Adultos

Monoterapia

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

En combinación

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

Pediatría

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

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

Terapia en combinación

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²).

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 ml/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

de incidencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias de los acontecimientos se han calculado en base a sus incidencias en los ensayos de registro fase 2 y fase 3.

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización	Reacción anafiláctica [#]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glimepirida, metformina [†] o metformina más glimepirida)	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos [†] , dolor abdominal [†]	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema #	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacciones en el lugar de la inyección [§]		
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

Procedentes de notificaciones poscomercialización.

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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

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

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Reacciones adversas gastrointestinales

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

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

Pancreatitis aguda

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

Enzimas pancreáticas

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

Aumento de la frecuencia cardiaca

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

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

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

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

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

Inmunogenicidad

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

Hipersensibilidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

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

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

Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

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

Población pediátrica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

Dulaglutida retrasa el vaciado gástrico y puede afectar a los niveles de absorción de medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral. Dosis de hasta 1,5 mg de

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

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

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1,5 mg de dulaglutida, la AUC (0- τ) y $C_{m\acute{a}x}$ de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4 % y un 23,1 %, respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y $C_{m\acute{a}x}$ en aproximadamente un 38 % y un 27 % respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4. Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Paracetamol

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

Atorvastatina

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

Digoxina

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Antihipertensivos

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

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la $C_{máx}$ del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la $C_{máx}$ del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22 %. AUCINR aumentó un 2 %, lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo, y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR $_{max}$). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (t_{INRmax}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas, respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

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

Metformina

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto e IPP PTC_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198088, para el producto Trulicity®, principio activo dulaglutida 1.5mg/0.5mL solución inyectable, en la indicación: “para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio: •Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o

contraindicaciones y •En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente”.

Presenta estudio AWARD-PEDS (NCT02963766) - estudio H9X-MC-GBGC (GBGC) fase 3 de superioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, brazos paralelos y multicéntrico con una extensión abierta para investigar la eficacia, seguridad, PK y PD en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 2 que reciben dulaglutida en comparación con placebo, que tienen un control glucémico inadecuado, a pesar de la dieta y el ejercicio, con o sin metformina y/o insulina basal. Participaron en total 154 pacientes, distribuidos en subgrupo dulaglutida 0.75 mg (n=51), dulaglutida 1.5 mg (n=52) y placebo 0.75 mg (n=51). Uno de los criterios de inclusión fueron niños con índice de masa corporal superior al percentil 85 para su peso y edad y peso corporal mayor de 50 kg. El desenlace primario a la semana 26 del cambio desde la línea de base de hemoglobina glucosilada - HbA1c en el subgrupo que recibió dosis de 0.75 mg fue -0.5 (0.22), el subgrupo que recibió 1.5 mg el cambio fue -1 (0.22). En la evaluación conjunta en los pacientes que recibieron ambas dosis el cambio fue -0.7 (0.16) vs 0.5 (0.24) en el grupo placebo. Todas las diferencias, tanto globales como individuales fueron estadísticamente significativas y superiores a favor del medicamento de prueba. Similares resultados se observaron en la variable de glicemia en ayunas. El porcentaje de pacientes que obtuvieron una HbA1c menor o igual a 7%, para dulaglutida 0.75 mg fue de 60%, dulaglutida 1.5 mg 53.19% y placebo 18.42%, diferencias que demostraron superioridad del medicamento frente a placebo. El porcentaje de pacientes que requirió terapia de rescate por hiperglicemia persistente grave fue de 3.9% para dulaglutida 0.75 mg, 1.9% para dulaglutida 1.5 mg y 17.6% para placebo. No hubo comparación de eficacia a la semana 52. Los eventos adversos serios observados a la semana 56 fueron

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de 1.96% en dulaglutide 1.75 mg, 1.92% en dulaglutide 1.25 mg y 5.88% en el grupo placebo; para el medicamento, uno de los eventos adversos fue hígado graso no alcohólico y otro caso de fractura por estrés y los eventos adversos más frecuentes asociados a dulaglutida (73,8%) versus placebo (68,6%), fueron principalmente eventos adversos gastrointestinales: náusea (80%), vómito (69%) y diarrea (89%).

Con base en lo anterior, la Sala considera que la casuística para el grupo etario desde los 10 años es limitada, la selección de pacientes se realizó en función del percentil 85 % del índice de masa corporal (IMC) y peso corporal, la eficacia fue evaluada hasta la semana 26, por lo que recomienda requerir para:

1. Aportar información adicional que abarque un mayor número de pacientes y a más largo plazo con el uso del medicamento, que permitan evaluar el balance beneficio/riesgo.
2. Explicar las razones de la indicación a partir de 10 años, cuando el estudio seleccionó los pacientes pediátricos en función del IMC y peso corporal y no de la edad.

3.4.2.3. TRULICITY® 0,75mg/0.5mL

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

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

-Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones

-En combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP PTC_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198093

Nuevas indicaciones

Diabetes Mellitus Tipo 2

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

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

Nuevas precauciones y advertencias

Diabetes mellitus tipo 1 o cetoacidosis diabética

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

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

Riesgo de tumores de células C tiroideas

La dulaglutida ocasiona en ratas macho y hembra un incremento en la incidencia de tumores de células C tiroideas (combinación de adenomas y carcinomas) relacionado con la dosis y dependiente de la duración del tratamiento después de la exposición a lo largo de la vida. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (GLP-1) han inducido adenomas y carcinomas de células C tiroideas en ratones y ratas con exposiciones clínicamente relevantes. Se desconoce si TRULICITY® causará tumores de células C tiroideas, incluyendo cáncer medular tiroideo (CMT), en humanos, puesto que la relevancia humana de tumores de células C tiroideas inducidos por dulaglutida en roedores no ha sido determinada.

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

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

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

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

Enfermedad gastrointestinal grave

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

Deshidratación

En pacientes tratados con dulaglutida, especialmente al inicio del tratamiento, se han dado casos de deshidratación llevando a veces a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la insuficiencia renal. Muchas de las reacciones adversas renales comunicadas ocurrieron en

pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos, diarrea o deshidratación. Se debe informar a los pacientes tratados con dulaglutida sobre el riesgo potencial de deshidratación, particularmente relacionada con las reacciones adversas gastrointestinales, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Pancreatitis aguda

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

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

Hipoglucemia

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

Contenido en sodio

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

Nueva dosificación y grupo etario

Posología

Adultos

Monoterapia

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

En combinación

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

Pediatría

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

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

Terapia en combinación

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

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

Dosis olvidadas

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) < 90 a ≥ 15 ml/min/1,73 m²).

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal (< 15 ml/min/1,73 m²) es muy limitada, por ello Trulicity no puede ser recomendado en esta población.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos fase 2 y fase 3 completados para el registro inicial de dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg, 4.006 pacientes estuvieron expuestos a dulaglutida sola o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos

clínicos fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. En general, estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y de naturaleza transitoria. Los resultados del estudio de resultados cardiovasculares a largo plazo en 4.949 pacientes aleatorizados a dulaglutida y a los que se les realizó seguimiento durante una mediana de 5,4 años, fueron consistentes con estos hallazgos.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas con dulaglutida

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica [#]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia* (cuando se usa en combinación con insulina, glibenclámid, metformina [†] o metformina más glibenclámid)	Hipoglucemia* (cuando se usa en monoterapia o en combinación con metformina más pioglitazona)	Deshidratación		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos [†] , dolor abdominal [†]	Disminución del apetito, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, eructos		Pancreatitis aguda, retraso en el vaciado gástrico	Obstrucción intestinal no mecánica
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis, colecistitis		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema [#]	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga		Reacciones en el lugar de la inyección [§]	
Exploraciones complementarias		Taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado (BAV)			

[#] Procedentes de notificaciones poscomercialización.

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Cuando se utilizó dulaglutida 0,75 mg y 1,5 mg en monoterapia o en combinación con metformina sola o metformina y pioglitazona, la incidencia de hipoglucemia sintomática

documentada fue de 5,9 % a 10,9 % y la tasa fue de 0,14 a 0,62 casos/paciente/año, y no se notificaron episodios de hipoglucemia grave.

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

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

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

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

Reacciones adversas gastrointestinales

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

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

Pancreatitis aguda

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

Enzimas pancreáticas

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

Aumento de la frecuencia cardiaca

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

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

Bloqueo AV de grado uno/prolongación del intervalo PR

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

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

Inmunogenicidad

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

Hipersensibilidad

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Interrupción del tratamiento por reacciones adversas

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

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

Dosis de dulaglutida de 3 mg y 4,5 mg

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

Población pediátrica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones

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

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

Sitagliptina

No se vio afectada la exposición a sitagliptina cuando se administró junto a una dosis única de 1,5 mg de dulaglutida. Tras la administración junto a 2 dosis consecutivas de 1,5 mg de dulaglutida, la AUC (0- τ) y C_{max} de sitagliptina descendieron en aproximadamente un 7,4 % y un 23,1 %, respectivamente. El t_{max} de sitagliptina aumentó aproximadamente 0,5 horas tras la administración conjunta con dulaglutida comparado con sitagliptina sola.

Sitagliptina puede producir hasta un 80 % de inhibición de DPP-4 durante un periodo de 24 horas. Dulaglutida (1,5 mg) administrada junto a sitagliptina aumentó la exposición de dulaglutida y C_{max} en aproximadamente un 38 % y un 27 % respectivamente, y la mediana de t_{max} aumentó

aproximadamente 24 horas. Por lo tanto, dulaglutida presenta un alto grado de protección frente a la inactivación contra DPP-4. Este incremento en la exposición puede aumentar los efectos de dulaglutida sobre los niveles de glucosa en sangre.

Paracetamol

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

Atorvastatina

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

Digoxina

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

Antihipertensivos

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

Warfarina

Ni la exposición a los enantiómeros S- y R- de warfarina ni la $C_{máx}$ del enantiómero R- de warfarina se vieron afectados tras la administración con dulaglutida (1,5 mg), y la $C_{máx}$ del enantiómero S- de warfarina disminuyó un 22 %. AUCINR aumentó un 2 %, lo cual es poco probable que se considere clínicamente significativo, y no hubo efecto sobre la respuesta de la razón normalizada internacional máxima (international normalised ratio response, INR_{max}). El tiempo de respuesta de la razón normalizada internacional (tINR_{max}) se retrasó 6 horas, lo cual es consistente con el retraso que se produjo en el t_{max} de los enantiómeros S- y R- de warfarina de aproximadamente 4 y 6 horas, respectivamente. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No es necesario un ajuste de la dosis de warfarina cuando se administra con dulaglutida.

Anticonceptivos orales

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

Metformina

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto e IPP PTC_v2.0 (31Aug22) allegado mediante radicado 20221198093, para el producto Trulicity®, principio activo dulaglutida 0.75mg/0.5mL solución inyectable, en la indicación: “para el tratamiento de pacientes de 10 años en adelante con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada como adyuvante a la dieta y ejercicio: •Como monoterapia cuando el uso de metformina no se considera apropiado debido a intolerancia o contraindicaciones y en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes cuando el tratamiento con metformina ha sido insuficiente”.

Presenta estudio AWARD-PEDS (NCT02963766) - estudio H9X-MC-GBGC (GBGC) fase 3 de superioridad, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, brazos paralelos y multicéntrico con una extensión abierta para investigar la eficacia, seguridad, PK y PD en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus Tipo 2 que reciben dulaglutida en

comparación con placebo, que tienen un control glucémico inadecuado, a pesar de la dieta y el ejercicio, con o sin metformina y/o insulina basal. Participaron en total 154 pacientes, distribuidos en subgrupo dulaglutida 0.75 mg (n=51), dulaglutida 1.5 mg (n=52) y placebo 0.75 mg (n=51). Uno de los criterios de inclusión fueron niños con índice de masa corporal superior al percentil 85 para su peso y edad y peso corporal mayor de 50 kg. El desenlace primario a la semana 26 del cambio desde la línea de base de hemoglobina glucosilada - HbA1c en el subgrupo que recibió dosis de 0.75 mg fue -0.5 (0.22), el subgrupo que recibió 1.5 mg el cambio fue -1 (0.22). En la evaluación conjunta en los pacientes que recibieron ambas dosis el cambio fue -0.7 (0.16) vs 0.5 (0.24) en el grupo placebo. Todas las diferencias, tanto globales como individuales fueron estadísticamente significativas y superiores a favor del medicamento de prueba. Similares resultados se observaron en la variable de glicemia en ayunas. El porcentaje de pacientes que obtuvieron una HbA1c menor o igual a 7%, para dulaglutida 0.75 mg fue de 60%, dulaglutida 1.5 mg 53.19% y placebo 18.42%, diferencias que demostraron superioridad del medicamento frente a placebo. El porcentaje de pacientes que requirió terapia de rescate por hiperglicemia persistente grave fue de 3.9% para dulaglutida 0.75 mg, 1.9% para dulaglutida 1.5 mg y 17.6% para placebo. No hubo comparación de eficacia a la semana 52. Los eventos adversos serios observados a la semana 56 fueron de 1.96% en dulaglutide 1.75 mg, 1.92% en dulaglutide 1.25 mg y 5.88% en el grupo placebo; para el medicamento, uno de los eventos adversos fue hígado graso no alcohólico y otro caso de fractura por estrés y los eventos adversos más frecuentes asociados a dulaglutida (73,8%) versus placebo (68,6%), fueron principalmente eventos adversos gastrointestinales: náusea (80%), vómito (69%) y diarrea (89%).

Con base en lo anterior, la Sala considera que la casuística para el grupo etario desde los 10 años es limitada, la selección de pacientes se realizó en función del percentil 85 % del índice de masa corporal (IMC) y peso corporal, la eficacia fue evaluada hasta a semana 26, por lo que recomienda requerir para:

1. Aportar información adicional que abarque un mayor número de pacientes y a más largo plazo con el uso del medicamento, que permitan evaluar el balance beneficio/riesgo.
2. Explicar las razones de la indicación a partir de 10 años, cuando el estudio seleccionó los pacientes pediátricos en función del IMC y peso corporal y no de la edad.

3.4.2.4. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20221210924
Fecha : 13/09/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón

de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial

OPDIVO® en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

Si los pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC) (tratamiento adyuvante) necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.

Para el tratamiento adyuvante, la duración máxima del tratamiento con OPDIVO es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se

sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo

(n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes -CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pírexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.
- Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.
- Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.
- Incluye cistitis, infección del tracto urinario por escherichia, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.
- Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis
- Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.
- Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- i. Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- j. Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.
- k. Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >10 % de los pacientes - CHECKMA"IE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones para OPDIVO® 40 mg/4 mL cuyo principio activo es nivolumab solución para infusión en la indicación “en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.”, para lo cual presenta estudio CHECKMATE-274 (NCT02632409) aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con placebo de OPDIVO adyuvante en pacientes que se encontraban en los 120 días siguientes a la resección radical (R0) del CU de vejiga o tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) con alto riesgo de recurrencia. Participaron 709 pacientes con estado funcional ECOG 0-1., de los cuales 353 recibieron la inmunoterapia (140 sujetos con expresión de PD-L1 \geq 1%) y 356 placebo (de los cuales 142 tenían PD-L1 \geq 1%). Con respecto a la terapia neoadyuvante, 153 pacientes del grupo Nivolumab y 155 del grupo placebo habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino; 200 pacientes del grupo Nivolumab y 201 del grupo placebo no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino. Considerando un poder del 87% y tras 20 meses de seguimiento se documentaron 410 eventos. La mediana de la sobrevida libre de enfermedad fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con nivolumab (21 meses) en comparación con el placebo (11 meses, HR 0.70 IC95% 0.54-0.89) y en pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 \geq 1%, HR = 0.53 (98.87% CI: 0.34, 0.84).

Eventos adversos serios de cualquier grado relacionados con el tratamiento fueron 3,6% en el grupo placebo y 11.5% en el grupo que recibió nivolumab; eventos adversos de cualquier grado relacionados con el medicamento que llevaron a discontinuar el tratamiento en el grupo placebo fueron 4,3% y en grupo nivolumab 16,5%. En las evaluaciones de calidad de vida no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado que presente datos más maduros del estudio en curso CHECKMATE-274 (NCT02632409) que permitan observar una clara tendencia sobre el efecto en sobrevida global y explicar las diferencias en efectos adversos, cuyos efectos en las evaluaciones de calidad de vida no son identificados con las herramientas utilizadas o con la aplicación de las mismas.

Finalmente, la Sala recuerda al interesado que en el formato de solicitud (ASS-RSA-FM062) debe incluir en su totalidad el cuadro comparativo de la información farmacológica aprobada previamente versus las modificaciones solicitadas, las cuales debe estar resaltadas; cuadro que debe allegar en la respuesta al Auto.

3.4.2.5. OPDIVO® 100 mg/ mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20221210931
Fecha : 13/09/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial

OPDIVO® en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento adyuvante del Carcinoma urotelial es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

Si los pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC) (tratamiento adyuvante) necesitasen cambiar de la pauta posológica de 240 mg cada 2 semanas a 480 mg cada 4 semanas, la primera dosis de 480 mg podría administrarse dos semanas después de la última dosis de 240 mg. Al contrario, si los pacientes necesitasen cambiar de la pauta posológica con 480 mg cada 4 semanas a 240 mg cada 2 semanas, la primera dosis de 240 mg debería administrarse cuatro semanas después de la última dosis de 480 mg.

Para el tratamiento adyuvante, la duración máxima del tratamiento con OPDIVO es de 12 meses, o hasta que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento adyuvante del carcinoma urotelial

La seguridad de OPDIVO se evaluó en el CHECKMATE-274, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de OPDIVO adyuvante versus placebo en pacientes adultos que se sometieron a resección radical del UC originado en la vejiga o el tracto urinario superior (pelvis renal o uréter) y presentaron alto riesgo de recurrencia [véase Estudios Clínicos (14.8)]. Los pacientes recibieron OPDIVO 240 mg por infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (n=351) o placebo (n=348) hasta la recurrencia o toxicidad inaceptable durante un máximo de 1 año. La mediana de duración del tratamiento con OPDIVO fue de 8.8 meses (rango: 0 a 12.5).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 30% de los pacientes tratados con OPDIVO. La reacción adversa seria más frecuente notificada en $\geq 2\%$ de los pacientes fue la infección del tracto urinario. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1% de los pacientes, que incluyeron eventos de neumonitis (0.6%). OPDIVO se discontinuó por reacciones adversas en el 18% de los pacientes. OPDIVO se retrasó por reacciones adversas en el 33% de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (notificadas en $\geq 20\%$ de los pacientes) fueron erupción cutánea, fatiga, diarrea, prurito, dolor musculoesquelético e infección del tracto urinario.

Las Tablas 29 y 30 resumen las reacciones adversas y anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el ensayo CHECKMATE-274.

Tabla 29: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes -CHECKMATE-274

Reacción adversa	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción dérmica ^a	36	1.7	19	0.3
Prurito	30	0	16	0
Generales				
Fatiga / astenia	36	1.1	32	0.3
Pirexia	10	0.3	10	0.3
Gastrointestinales				
Diarrea ^b	30	2.8	27	1.7
Náusea	16	0.6	13	0
Dolor abdominal ^c	15	0.9	15	0.6
Constipación	13	0.3	15	0.3
Musculoesqueléticas y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^d	28	0.6	24	0.9
Artralgia	11	0.3	13	0
Infecciones				
Infección del tracto urinario ^e	22	6	23	9
Infección del tracto respiratorio superior ^f	16	0.3	16	0.6
Endocrinas				
Hipertiroidismo	11	0	1.1	0
Hipotiroidismo	11	0	2.3	0
Trastornos renales y urinarios				
Falla renal ^g	17	1.7	16	0.9
Respiratorias, torácicas y mediastínicas				
Tos ^h	14	0	11	0
Disnea ⁱ	11	0.3	6	0.3
Metabolismo y nutrición				
Disminución del apetito	13	0.9	7	0.3
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^j	11	0.3	9	0
Hepatobiliares				
Hepatitis ^k	11	4	8	0.6

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v4.

- l. Incluye acné, ampollas, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis contacto, eccema, eccema asteatótico, eccema numular, eritema, eritema multiforme, liquen escleroso, queratosis liquenoide, penfigoide, reacción de fotosensibilidad, trastorno de pigmentación, psoriasis, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, rosácea, exfoliación cutánea, lesión cutánea, reacción cutánea, erupción cutánea tóxica y urticaria.
- m. Incluye colitis, colitis microscópica, diarrea, duodenitis, enteritis y enterocolitis inmunomediada.

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- n. Incluye dolor abdominal, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, y dolor abdominal superior e inferior.
- o. Incluye dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades y dolor de columna.
- p. Incluye cistitis, infección del tracto urinario por escherichia, pielonefritis, pielonefritis aguda, pielonefritis crónica, uretritis, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario, infección estafilocócica del tracto urinario y urosepsis.
- q. Incluye infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, faringitis y rinitis
- r. Incluye lesión renal aguda, nefritis autoinmune, aumento de creatinina en sangre, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefritis inmunomediada, nefritis, insuficiencia renal y deterioro renal.
- s. Incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.
- t. Incluye disnea y disnea de esfuerzo.
- u. Incluye mareos, mareos posturales y vértigo.
- v. Incluye aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, colangitis, daño hepático inducido por fármacos, insuficiencia hepática, función hepática anormal

Tabla 30: Anormalidades de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en >10 % de los pacientes - CHECKMA"IE-274

Anormalidad de laboratorio	OPDIVO (n=351)		Placebo (n=348)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Química				
Aumento de creatinina	36	1.7	36	2.6
Aumento de amilasa	34	8	23	3.2
Aumento de lipasa	33	12	31	10
Hiperpotasemia	32	5	30	6
Aumento de fosfatasa alcalina	24	2.3	15	0.6
Aumento de AST	24	3.5	16	0.9
Aumento de ALT	23	2.9	15	0.6
Hiponatremia	22	4.1	17	1.8
Hipocalcemia	17	1.2	11	0.9
Hipomagnesemia	16	0	9	0
Hipercalcemia	12	0.3	8	0.3
Hematología				
Linfopenia	33	2.9	27	1.5
Anemia	30	1.4	28	0.9
Neutropenia	11	0.6	10	0.3

a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio en condición basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO (rango: 322 a 348 pacientes) y grupo de placebo (rango: 312 a 341 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones para OPDIVO® 100 mg/ mL cuyo principio activo es nivolumab solución para infusión en la indicación “en monoterapia para el tratamiento adyuvante de adultos con carcinoma urotelial músculo invasivo (MIUC, por sus siglas en inglés) con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$, con alto riesgo de recurrencia después de someterse a resección radical del MIUC.”, para lo cual presenta estudio CHECKMATE-274 (NCT02632409) aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo de OPDIVO adyuvante en pacientes que se encontraban en los 120 días siguientes a la resección radical (R0) del CU de vejiga o tracto

urinario superior (pelvis renal o uréter) con alto riesgo de recurrencia. Participaron 709 pacientes con estado funcional ECOG 0-1., de los cuales 353 recibieron la inmunoterapia (140 sujetos con expresión de PD-L1 \geq 1%) y 356 placebo (de los cuales 142 tenían PD-L1 \geq 1%). Con respecto a la terapia neoadyuvante, 153 pacientes del grupo Nivolumab y 155 del grupo placebo habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino; 200 pacientes del grupo Nivolumab y 201 del grupo placebo no habían recibido quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino. Considerando un poder del 87% y tras 20 meses de seguimiento se documentaron 410 eventos. La mediana de la sobrevida libre de enfermedad fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con nivolumab (21 meses) en comparación con el placebo (11 meses, HR 0.70 IC95% 0.54-0.89) y en pacientes con un nivel de expresión de PD-L1 \geq 1%, HR = 0.53 (98.87% CI: 0.34, 0.84).

Eventos adversos serios de cualquier grado relacionados con el tratamiento fueron 3,6% en el grupo placebo y 11.5% en el grupo que recibió nivolumab; eventos adversos de cualquier grado relacionados con el medicamento que llevaron a discontinuar el tratamiento en el grupo placebo fueron 4,3% y en grupo nivolumab 16,5%. En las evaluaciones de calidad de vida no se encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

Con base en lo anterior, la Sala solicita al interesado que presente datos más maduros del estudio en curso CHECKMATE-274 (NCT02632409) que permitan observar una clara tendencia sobre el efecto en sobrevida global y explicar las diferencias en efectos adversos, cuyos efectos en las evaluaciones de calidad de vida no son identificados con las herramientas utilizadas o con la aplicación de las mismas.

Finalmente, la Sala recuerda al interesado que en el formato de solicitud (ASS-RSA-FM062) debe incluir en su totalidad el cuadro comparativo de la información farmacológica aprobada previamente versus las modificaciones solicitadas, las cuales debe estar resaltadas; cuadro que debe allegar en la respuesta al Auto.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 ENSPRYNG® SATRALIZUMAB 120mg/ml

Expediente : 20174435

Radicado : 20221187667

Fecha : 23/08/2022

Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada mL contiene 120 mg de Satralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Enspryng está indicado como monoterapia o en combinación con terapia con corticoides orales para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en adultos que son antiacuaporina 4 (AQP4) seropositivos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Infección activa por hepatitis B, Tuberculosis activa o latente no tratada.

Enspryng está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información para prescribir CDS 5.0 Mar 2022 allegados mediante radicado 20221187667

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta de la jeringa precargada para asegurarse de que el fármaco que se va a administrar es Enspryng.

Posología recomendada

Enspryng debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

Enspryng puede utilizarse en monoterapia o en combinación con corticosteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF). Consulte también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) en las tres primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 4 semanas.

Forma de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Los lugares de inyección deben alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida, dura o con heridas.

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas para la administración de Enspryng.

La primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente adulto/cuidador puede administrar Enspryng en el domicilio si el médico responsable del tratamiento lo considera apropiado y el paciente adulto/cuidador domina la técnica de inyección.

Los pacientes/cuidadores deben acudir al médico de inmediato si el paciente presenta síntomas de una reacción alérgica grave y consultar al profesional sanitario responsable si puede continuarse o no el tratamiento con Enspryng.

Duración del tratamiento

Enspryng está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una inyección, **por cualquier motivo distinto al aumento de las enzimas hepáticas**, deberá administrarse tal como se describe en la tabla 1.

Tabla 1 Posología recomendada para las dosis diferidas u omitidas

Última dosis administrada	Posología recomendada para las dosis diferidas u omitidas
Menos de 8 semanas durante el periodo de mantenimiento u omisión de una dosis de carga	<p>Administrar 120 mg en inyección subcutánea cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista.</p> <p><u>Período de mantenimiento</u> Una vez administrada la dosis diferida u omitida, se debe reajustar la pauta de administración a una vez cada 4 semanas.</p> <p><u>Período de carga</u> Si la segunda dosis de carga se retrasa u omite, hay que administrarla cuanto antes; la tercera y última dosis de carga se administrará 2 semanas después. Si la tercera dosis de carga se retrasa u omite, hay que administrarla cuanto antes; la primera dosis de mantenimiento se administrará 4 semanas después.</p>
De 8 semanas a menos de 12 semanas	120 mg en inyección subcutánea en las semanas 0* y 2, y posteriormente 120 mg cada 4 semanas.
12 semanas o más	120 mg en inyección subcutánea en las semanas 0*, 2 y 4, y posteriormente 120 mg cada 4 semanas.

* «0 semanas» hace referencia al momento de la primera administración después de la dosis omitida..

Modificaciones de la dosis Alteraciones de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se asocia a cualquier grado de elevación de la bilirrubina, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Enspryng, **y no se recomienda reanudarlo.**

Si la elevación de la ALT o de la AST es >5 veces el LSN y no se asocia a elevación de la bilirrubina, debe interrumpirse el tratamiento con Enspryng, que podrá reanudarse (inyección s. c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando los valores de ALT y AST se hayan normalizado y en función de la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en el paciente. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, se vigilarán estrechamente los parámetros hepáticos y, si se observa cualquier aumento posterior de la ALT/AST o la bilirrubina, se debe retirar el tratamiento con el fármaco, **y no se recomienda reanudarlo.**

Tabla 2 Posología recomendada para reanudar el tratamiento tras la elevación de las transaminasas hepáticas

Última dosis administrada	Posología recomendada para reanudar el tratamiento
Menos de 12 semanas	Reanudar con una dosis de 120 mg en inyección subcutánea administrada cada 4 semanas.
12 semanas o más	Reanudar con una dosis de 120 mg en inyección subcutánea administrada en las semanas 0*, 2 y 4, y posteriormente una dosis de 120 mg cada 4 semanas.

* «0 semanas» hace referencia al momento de la primera administración después de la dosis omitida.

Neutropenia

Si la cifra de neutrófilos es inferior a $1,0 \times 10^9/L$ y se confirma en varias pruebas, se debe interrumpir la administración de Enspryng hasta que la cifra de neutrófilos sea $>1,0 \times 10^9/L$.

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población pediátrica de menos de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no es previsible que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias

Se observaron disminuciones en el recuento de neutrófilos en pacientes tratados con Enspryng con una mayor incidencia que con el placebo. Los recuentos de neutrófilos deben controlarse de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, al intervalo regular determinado clínicamente.

Advertencias y precauciones generales

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse o declararse claramente en la historia del paciente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones

Se debe retrasar la administración de Enspryng en los pacientes que presenten una infección activa hasta que se haya **controlado**.

Vacunación

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados simultáneamente con Enspryng, ya que no se ha determinado su seguridad clínica. El intervalo entre la administración de vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con Enspryng debe ser conforme a las directrices de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores o inmunodepresores.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes tratados con Enspryng. Antes de iniciar el tratamiento con Enspryng, se recomienda actualizar todas las vacunaciones de los pacientes de acuerdo con las directrices de vacunación actuales.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas asociadas al tratamiento con Enspryng; la mayoría de las elevaciones fueron inferiores a 5 veces el LSN, no limitaron el tratamiento y se resolvieron durante la administración de Enspryng.

Las concentraciones de ALT y AST deben vigilarse cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante 1 año y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Cifra de neutrófilos

Se han registrado casos de disminución de la cifra de neutrófilos después del tratamiento con Enspryng.

Las cifras de neutrófilos deben someterse a seguimiento 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID se evaluó a partir de los datos de dos ensayos clínicos de fase III aleatorizados, multicéntricos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo (BN40900 y BN40898), en los que participaron 63 pacientes expuestos a Enspryng en monoterapia y 41 expuestos a Enspryng en combinación con un TID. **En el período comparativo y con enmascaramiento doble, la mediana de la exposición de los pacientes al satralizumab fue de aproximadamente 2 años tanto en el estudio BN40900 como en el estudio BN40898. La mediana de la exposición al placebo fue de aproximadamente 1 año.**

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) notificadas con más frecuencia fueron cefalea, artralgia y reacciones relacionadas con la inyección.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han notificado en relación con el uso de Enspryng en monoterapia o en combinación con TID en los ensayos clínicos. El periodo de tratamiento fue más prolongado en los pacientes de los grupos tratados con Enspryng en ambos estudios clínicos que en los grupos de placebo (o de placebo en combinación con TID); las reacciones adversas se evaluaron durante 194 años-paciente (AP) en los grupos de Enspryng y 100 AP en los grupos de placebo. Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (tabla 3) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3

Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en los ensayos clínicos

Reacciones adversas (MedDRA)	Episodios por 100 AP		Número de pacientes (%)		Categoría de frecuencia con Enspryng
	Enspryng AP = 193,74	Placebo ¹ AP = 100,10	Enspryng n = 104	Placebo ¹ n = 74	
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	18,07	10,99	20 (19,2 %)	8 (10,8 %)	Muy frecuente
Migraña	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la inyección	17,03	8,99	13 (12,5 %)	7 (9,5 %)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	7,23	1,0	14 (13,5 %)	1 (1,4 %)	Muy frecuente
Rigidez musculoesquelética	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Exantema	7,23	4,00	9 (8,7 %)	3 (4,1 %)	Frecuente
Prurito	4,13	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	3,10	1,00	6 (5,8 %)	1 (1,4 %)	Frecuente

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Edema periférico	2,58	0,00	5 (4,8 %)	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Rinitis alérgica	2,06	0,00	4 (3,8 %)	0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Hipofibrinogenemia	1,55	0,00	3 (2,9 %)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Cifra de leucocitos disminuida	11,36	12,99	14 (13,5%)	4 (5,4%)	Muy frecuente
Bilirrubina en sangre elevada	5,16	0,00	2 (1,9%)	0	Frecuente

¹ Placebo o placebo en combinación con TID

Descripción de determinadas reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos
Reacciones relacionadas con la inyección (RRI)

Las RRI notificadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con TID fueron predominantemente leves o moderadas y la mayoría aparecieron en las 24 horas siguientes a la inyección. Los síntomas sistémicos notificados con más frecuencia fueron diarrea y cefalea. Las reacciones locales en el lugar de inyección más frecuentes consistieron en rubefacción, eritema, prurito, exantema y dolor. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección obligó a interrumpir la administración o suspender definitivamente el tratamiento.

Infecciones

En el estudio de Enspryng en monoterapia, la tasa de infecciones fue inferior entre los pacientes tratados con Enspryng [99,8 episodios/100 AP (IC del 95 %: 82,4, 119,8)] que entre los tratados con placebo [162,6 episodios/100 AP (IC del 95 %: 125,8, 206,9)]. La tasa de infecciones graves fue de 5,2 episodios/100 AP (IC del 95 %: 1,9, 11,3) entre los pacientes tratados con Enspryng, en comparación con 9,9 episodios/100 AP (IC del 95 %: 2,7, 25,2) entre los que recibieron el placebo.

Entre los pacientes tratados con Enspryng en combinación con TID, la tasa de infecciones fue de 132,5 episodios/100 AP (IC del 95 %: 108,2, 160,5) en comparación con 149,6 episodios/100 AP (IC del 95 %: 120,1, 184,1) en los pacientes tratados con un placebo en combinación con TID; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 episodios/100 AP (IC del 95 %:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0,3, 9,2) en comparación con 5,0 episodios/100 AP (IC del 95 %: 1,0, 14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación con TID.

Aumento del peso corporal

En el periodo de tratamiento con enmascaramiento doble, se observó un aumento del peso corporal $\geq 15\%$, respecto al valor inicial, en el 3,8% de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con TID) en comparación con el 2,7% de los pacientes que recibieron el placebo (o más TID) [18].

Alteraciones analíticas

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, se observó una disminución de los neutrófilos en el 31,7 % de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con TID), en comparación con el 21,6 % de los pacientes que recibieron el placebo (con o sin TID). La mayoría de las disminuciones de los neutrófilos fueron transitorias o intermitentes.

De los pacientes del grupo de Enspryng, el 9,6 % tenía un valor de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$, en comparación con el 5,4 % de los que recibieron el placebo con o sin TID; el descenso de los neutrófilos no se asoció temporalmente a ninguna infección grave.

Plaquetas

En el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, se produjo una disminución de la cifra de plaquetas en el 24,0 % de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con TID) en comparación con el 9,5 % de los pacientes que recibieron un placebo con o sin TID. La disminución de la cifra de plaquetas no se asoció a episodios hemorrágicos.

La mayoría de los descensos de las plaquetas fueron transitorios y los valores no disminuyeron por debajo de $75 \times 10^9/l$. Ninguno de los pacientes presentó una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores $\leq 50 \times 10^9/l$.

Enzimas hepáticas

En el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, se produjeron elevaciones de la ALT o la AST en el 27,9 % y el 18,3 % de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con TID), respectivamente, en comparación con el 12,2 % y el 13,5 % de los pacientes que recibieron un placebo o un placebo más TID. La mayoría de las elevaciones

fueron inferiores a 3 veces el LSN, fueron transitorias y se resolvieron sin necesidad de interrumpir la administración de Enspryng.

Se produjeron elevaciones de la ALT o la AST >3 veces LSN en el 2,9 % y el 1,9 % de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con IST), respectivamente, que no se asociaron a aumentos de la bilirrubina total. En un paciente tratado con Enspryng en combinación con TID se observó una elevación de la ALT superior a 5 veces el LSN cuatro semanas después del inicio del tratamiento, que se normalizó tras la suspensión de Enspryng.

Parámetros lipídicos

En el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento, el 10,6 % de los pacientes tratados con Enspryng (en monoterapia o en combinación con TID) presentaron elevaciones del colesterol total superiores a 7,75mmol/l, en comparación con el 1,4 % de los pacientes que recibieron un placebo con o sin TID; el 20,2% de los pacientes que recibieron Enspryng presentaron elevaciones de los triglicéridos superiores a 3,42 mmol/l, en comparación con el 10,8% de los pacientes que recibieron un placebo. Las elevaciones de los parámetros lipídicos no obligaron a interrumpir el tratamiento.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Enspryng.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no detectaron ningún efecto de la AZA, los corticosteroides ni el MMF en el aclaramiento de Enspryng.

Se ha investigado la capacidad del tratamiento con Enspryng para reducir la exposición a medicamentos concomitantes metabolizados por las isoenzimas del CYP450 mediante el bloqueo de la señalización de la IL-6 utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (FCBF).

Esto indica que la supresión de la señalización de la IL-6 producida por el tratamiento con Enspryng, a partir de los valores basales bajos observados en los estudios de fase III, tendrá solo un efecto leve en la exposición a una serie de sustratos del CYP450 investigados (disminución ≤ 15 % del ABC con todos los sustratos de las isoenzimas del CYP 1A2, 3A4, 2D6 y 2C19). Por consiguiente, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo, aunque es necesario actuar con precaución cuando se administre Enspryng o se suspenda su uso en

pacientes que también estén recibiendo sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones e inserto e información para prescribir CDS 5.0 – Marzo de 2022 allegados mediante radicado 20221187667 para el producto Enspryng®, principio activo Satralizumab 120mg/ml Solución inyectable, en la indicación: como monoterapia o en combinación con terapia con corticoides orales para el tratamiento de los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) en adultos que son antiacuaporina 4 (AQP4) seropositivos.

-En posología debe retirar:

- La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.
- No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

-En posología debe adicionar:

- Recomendación sobre modificaciones en la dosis en caso de niveles bajos de trombocitos
- Si el nivel de trombocitos está por debajo de $75 \times 10^9/l$ y se confirma al repetir el análisis, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de trombocitos sea $\geq 75 \times 10^9/l$.

-En advertencias:

En infecciones adicionar

Se recomienda hacer seguimiento a los pacientes que están recibiendo tratamiento con satralizumab para detectar y diagnosticar a tiempo una infección. Se debe retrasar el tratamiento si el paciente desarrolla cualquier infección grave u oportunista y se debe

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

iniciar un tratamiento adecuado bajo monitorización adicional. Se debe instruir a los pacientes para que busquen atención médica temprana en caso de signos y síntomas de infecciones para facilitar el diagnóstico oportuno de las mismas. Los pacientes deben recibir una tarjeta de alerta para el paciente.

-En reacciones adversas debe adicionar:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: cefalea (19,2 %), artralgia (13,5 %), descenso de los niveles de leucocitos (13,5 %), hiperlipidemia (13,5 %) y reacciones relacionadas con la inyección (12,5 %).

-Incluir en la tabla de RAM:

Hiperlipidemia

Bradycardia

Hipertensión

Gastritis

Aumento de transaminasas

Disminución de plaquetas

Aumento de peso

Finalmente, la Sala considera que se debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

3.5.2 TECENTRIQ ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20221192699
Fecha : 26/08/2022
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial de 20 mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

Carcinoma pulmonar no microcítico:

1. TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

Carcinoma hepatocelular

3. Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

4. Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

5. Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT)

6. Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales (CT) o ≥ 10 % de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

Cáncer pulmonar microcítico

7. Tecentriq en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMExt)

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión intravenosa (i.v.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otra biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

La dosis recomendada de Tecentriq en monoterapia o en tratamiento combinado es de:

- 840 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 2 semanas o
- 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas o
- 1680 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 4 semanas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita para **TECENTRIQ®** Modificación de dosificación / grupo etario cuyo principio activo es Atezolizumab forma farmacéutica solución inyectable, la actual posología autorizada es de 1200 mg/3 semanas y propone 840 mg/2 semanas y 1680mg/4 semanas, para lo cual presenta como soporte un modelamiento farmacocinético, en el que se

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

emplearon los resultados provenientes de los análisis de farmacocinética de los estudios clínicos pivotaes IMpower150, IMpower130, IMpower133,

IMpassion130 e IMbrave150; la Sala considera que el modelamiento farmacocinético es una primera aproximación que debe estar acompañada de evidencia clínica que muestre que la modificación de posología no disminuye la eficacia, ni incrementa los efectos adversos.

Adicionalmente, la Sala considera inconveniente la nueva posología solicitada teniendo en cuenta que la concentración de la presentación actualmente disponible en Colombia (1200 mg/20 mL) no permitiría esta modificación posológica.

Finalmente, la Sala recuerda al interesado que en el formato de solicitud (ASS-RSA-FM062) debe incluir en su totalidad el cuadro comparativo de la información farmacológica aprobada previamente versus las modificaciones solicitadas, las cuales debe estar resaltadas; cuadro que debe allegar en la respuesta al Auto.

3.5.3 BOTOX® BTX-A® 50

Expediente : 20004997
Radicado : 20221199876
Fecha : 5/09/2022
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50 U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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

Oftalmología:

o Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía

o Estrabismo
o Distonía focal

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Neurología:

- o Parálisis cerebral
- o Tremor
- o Espasticidad
- o Distonías
- o Mioclonías
- o Espasmo hemifacial
- o Cefalea tensional
- o Torticolis espasmódica
- o Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Urología:

- o Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga

Otorrinolaringología:

- o Temblor palatal esencial
- o Disfonía espasmódica.

Dermatología:

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

Traumatología/Ortopedia:

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto cateterización intermitente (CIC).
- Pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e Información para prescribir versión basada en CCDS21.

Nueva dosificación / grupo etario:

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

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos y odontólogos 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)

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 blefaroespasmó 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 blefaroespasmó 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: utilídense 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.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	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 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
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 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	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

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:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

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.

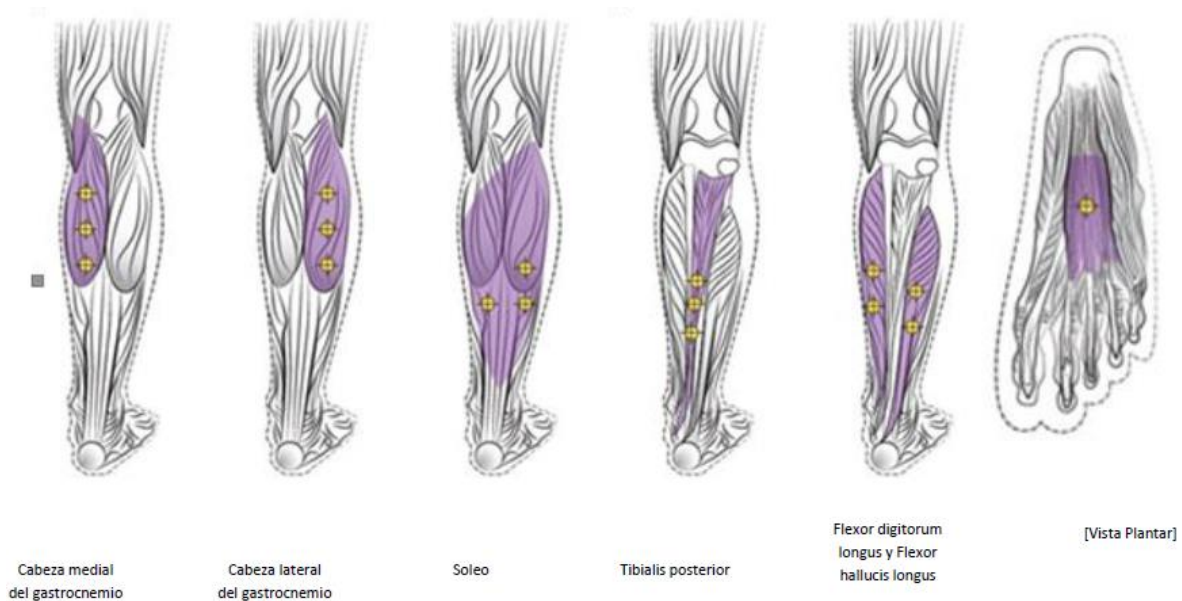
Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

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 Dosis total; Número de Sitios
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 tiroaritenideo. 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 tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo 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 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 anti-plaquetario 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 trígono. 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)



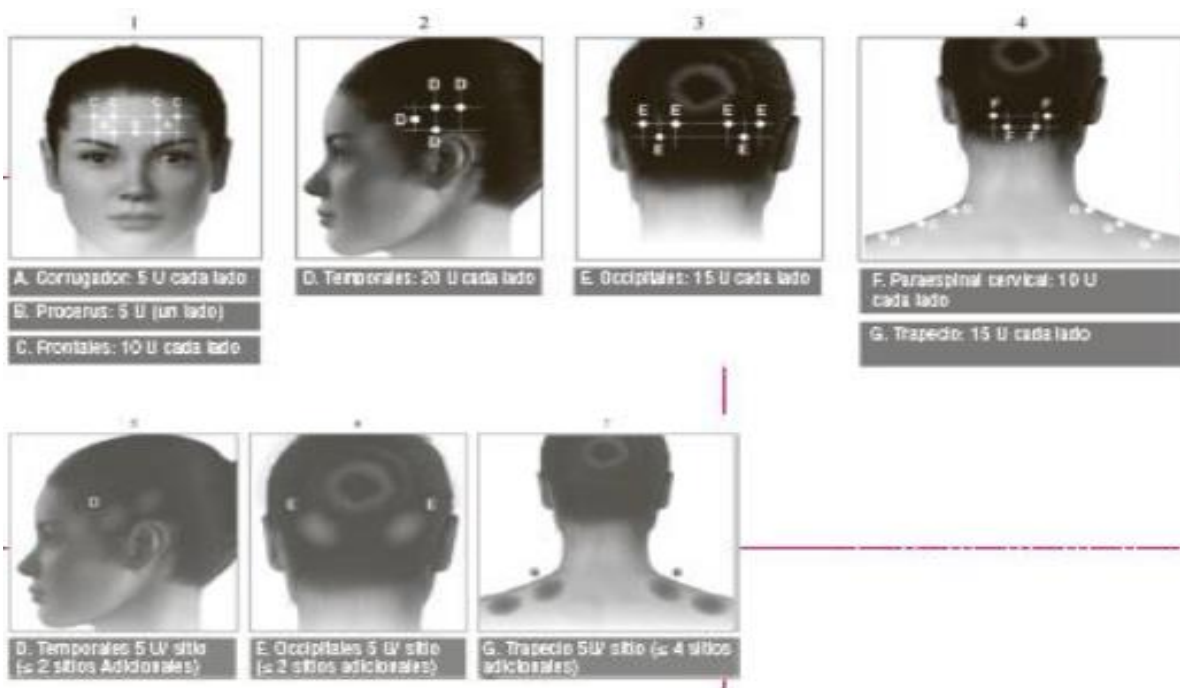
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	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 ^a	20 unidades (4 sitios)
Trapecio ^a	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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario e inserto e información para prescribir Versión B10020050CDS20 diciembre 2019 - Fecha de revisión: febrero 2020 allegados mediante radicado 20221199876 para el producto BOTOX BTX-A® 50, principio activo Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium Botulinum polvo para solución inyectable, para incluir como posibles administradores del medicamentos a odontólogos con el siguiente texto “modificación de posología y método de administración – General: BOTOX® debe ser administrado solo por médicos y odontólogos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario”, la Sala considera que las indicaciones deben ser así:

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 músculo detrusor de la vejiga.**

Otorrinolaringología:

- **Temblor palatal esencial**
- **Disfonía espasmódica**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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**

Especialista en trastornos maxilo-faciales:

- **Bruxismo temporo-maxilar**

Proctología:

- **Fisura anal**

Gastroenterología:

- **Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía**

Así mismo, la Sala considera que el medicamento 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. Por otra parte, para la indicación “bruxismo temporo-maxilar”, la Sala considera necesario requerir al interesado para que actualice, a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

Adicionalmente, debe ajustar el inserto y IPP al presente concepto

3.5.4 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20221199889
Fecha : 5/09/2022
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 200 unidades de Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium Botulinum

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de Acetilcolina Presináptica.

- Oftalmología: Blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: Parálisis cerebral, tremor, espasticidad, distonías, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica.
- Urología: Hiperactividad del músculo destructor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- 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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® Está contraindicado: En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo a o a cualquiera de sus excipientes, o en presencia de miastenia gravis o síndrome de Eaton Lambert, o en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Botox® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e Información para prescribir versión basada en CCDS21.

Nueva dosificación / grupo etario:

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

General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos y odontólogos 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 blefaroespasmio, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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 blefaroespasmo 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: utilídense 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.

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	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 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
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 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	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

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:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

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:

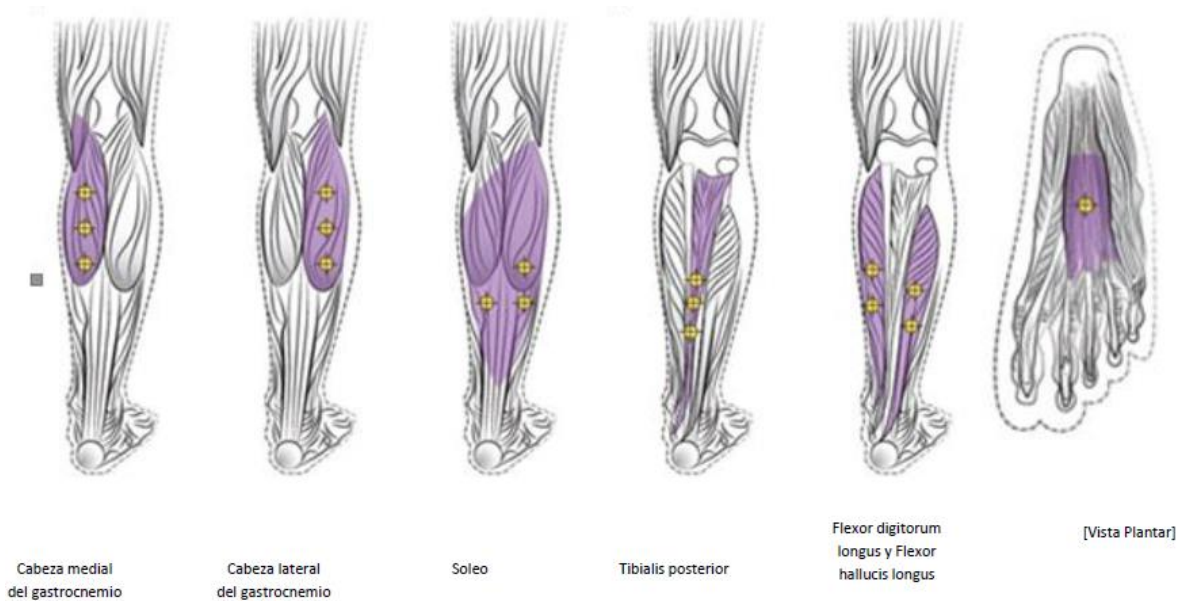
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir 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 Dosis total; Número de Sitios
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, supracricoideo 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 tiroideos y cricoides, y en particular el pequeño hueso 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 si 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 anti-plaquetario 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)



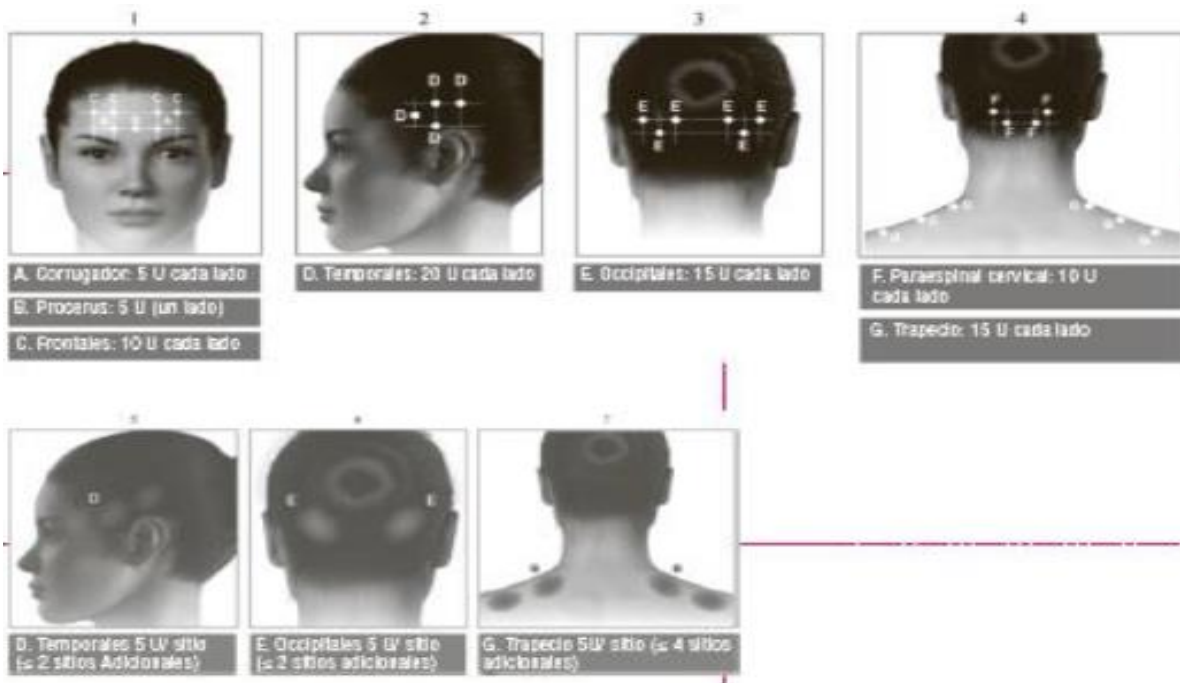
Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	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)
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

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 musculo 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 medico 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;

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario e inserto e información para prescribir Versión B10020050CDS20 diciembre 2019 - Fecha de revisión: febrero 2020 allegados mediante radicado 20221199889 para el producto Botox® 200 U, principio activo Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium Botulinum polvo para solución inyectable, para incluir como posibles administradores del medicamentos a odontólogos con el siguiente texto “modificación de posología y método de administración – General: BOTOX® debe ser administrado solo por médicos y odontólogos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario”, la Sala considera que las indicaciones deben ser así:

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**
- **Mioclónías 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 músculo detrusor de la vejiga.**

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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**

Especialista en trastornos maxilo-faciales:

- **Bruxismo temporo-maxilar**

Proctología:

- **Fisura anal**

Gastroenterología:

- **Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía**

Así mismo, la Sala considera que el medicamento 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. Por otra parte, para la indicación “bruxismo temporo-maxilar”, la Sala considera necesario requerir al interesado para que actualice, a la luz del estado del arte, la información clínica sobre eficacia y seguridad.

Adicionalmente, debe ajustar el inserto y IPP al presente concepto

3.5.5 BETAFERON

Expediente : 202595
Radicado : 20221144158 / 20221203772
Fecha : 9/09/2022
Interesado : Bayer S.A.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada mL de solución reconstituida contiene 0.25mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I. /ml)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Betaferon® está indicado en esclerosis múltiple, eso significa pacientes con: un evento clínico único sugestivo de esclerosis múltiple (em) ('síndrome clínicamente aislado'), formas recidivantes de esclerosis múltiple (em) y esclerosis múltiple (em) secundaria progresiva con enfermedad activa, evidenciada por recaídas o deterioro neurológico pronunciado en los dos últimos años. en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple ('síndrome clínico aislado'), que presentan un único episodio desmielinizante, si se han excluido otros diagnósticos, y si se determina que hay un riesgo elevado de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida. Betaferon® está indicado para retrasar la progresión a esclerosis múltiple definida y para retrasar la progresión de discapacidad neurológica sostenida. en la esclerosis múltiple recidivante-en remisión, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y el grado de gravedad de las recaídas clínicas en pacientes ambulatorios (es decir, pacientes que pueden caminar sin ayuda), caracterizadas por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante el último período de dos años, seguidos por recuperación completa o incompleta. en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, Betaferon está indicado para la reducción de la frecuencia y gravedad de recaídas clínicas y para retrasar la progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Antecedentes de hipersensibilidad a Interferón Beta natural o recombinante, a la albúmina humana o a cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 16 allegado mediante radicado 20221203772
- IPP Versión CCDS 16 allegado mediante radicado 20221203772

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Información para prescribir Versión CCDS 16

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

Adultos

El tratamiento con Betaferon deberá iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon es 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 mL de la solución reconstituida, la cual se inyecta por vía subcutánea cada dos días.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben comenzar con 62.5 microgramos (0.25 mL) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentándola poco a poco hasta una dosis de 250 microgramos (1.0 mL) cada dos días. El período de ajuste de la dosis puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

Al día de hoy, no se sabe durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente.

Para la EM recidivante remitente, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes

No se han realizado estudios controlados aleatorizados en niños y adolescentes menores a 18 años de edad. Sin embargo, los datos de estudios de observación sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes a partir de 12 años de edad que reciben 250 microgramos de Betaferon por vía subcutánea cada dos días es similar al observado en adultos.

Sólo existe información limitada sobre el uso de Betaferon en niños menores de doce años de edad y, por tanto, Betaferon no debe ser administrado a este grupo de edad.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico que indica el medicamento. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y deberá considerarse la interrupción del tratamiento.

Betaferon debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Betaferon se debe administrar con precaución en pacientes con una historia de ataques y aquellas que reciben un tratamiento con anti-epilépticos, particularmente si su epilepsia no está siendo controlada adecuadamente con antiepilepticos.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de la sangre, incluyendo pruebas de función hepática aun en ausencia de síntomas clínicos.

Se recomienda realizar regularmente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario

Trastornos hepatobiliares

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e investigación. Se debe considerar el retiro de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardíacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotoxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardíaca. Esto aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon, cuando los signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardíaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los síntomas cardíacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente.

Se han reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se reportaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, a menudo asociados con hipertrigliceridemia.

Investigaciones/Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de que haya inmunogenicidad. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente, en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha reportado infección en el sitio de la inyección y necrosis en el sitio de inyección en pacientes que utilizan Betaferon.

La necrosis en el sitio de inyección puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, puede dar lugar a la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que algunos pacientes han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento con Betaferon.

Con el objeto de minimizar el riesgo de infección en el sitio de inyección y necrosis en el sitio de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- utilizar una técnica de inyección aséptica
- rotar los sitios de inyección con cada dosis.

El procedimiento de auto inyección por el paciente debe ser a periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Microangiopatía trombótica y Anemia hemolítica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (MAT), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, que incluyen casos mortales, con el uso de productos de interferón beta, incluyendo Betaferon.

Además, se han reportado casos de anemia hemolítica (AH) no asociada con la MAT, incluyendo la AH inmunológica, con el uso de productos de interferón beta, como Betaferon. Se han reportado casos mortales y potencialmente mortales.

Se han reportado casos varias semanas o años después de comenzar a usar productos de interferón beta. En caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con MAT y/o AH, y se sospecha una relación con el uso de Betaferon, se debe suspender el tratamiento y manejarlo según lo clínicamente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

Se ha observado con frecuencia el complejo de signos y síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar general, sudoración, cefalea o mialgia). La tasa de incidencia de síntomas disminuye a lo largo del tiempo.

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Betaferon. La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir los signos y síntomas pseudogripales.

Las reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, enrojecimiento, hinchazón, cambio de color, inflamación, dolor, hipersensibilidad, infección, necrosis y reacciones no específicas) se presentan con frecuencia después de la administración de Betaferon.

La tasa de incidencia de reacciones en el sitio de inyección disminuyó usualmente con el tiempo. La incidencia de reacciones en el sitio de inyección puede disminuir si se utiliza un auto inyector.

Las reacciones adversas más graves que se han reportado son la microangiopatía trombótica (MAT) y la anemia hemolítica (AH).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM Betaferon se resumen en la tabla siguiente.

Clase de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Disminución del recuento de linfocitos (< 1500/mm³)^X, Disminución en el recuento de glóbulos blancos (< 3000/mm³)^X, Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (< 1500/mm³)^X</i>	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Microangiopatía trombótica Anemia hemolítica**
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilácticas, Síndrome de
			extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación		Convulsión, Mareo
Trastornos cardiacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitación

Clase de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, vómito, pancreatitis, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de bilirrubina sanguínea, Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Lesión hepática (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^o), signos y síntomas pseudogripales (complejo [§]), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, malestar	Sudoración
<p>** Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales.</p> <p>^x anomalía en una prueba de laboratorio</p> <p>^a mujeres premenopáusicas</p> <p>^b hombres</p> <p>^o 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: atrofia en el sitio de la inyección, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, infección en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección.</p> <p>[§] 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.</p>			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Investigaciones/Inmunogenicidad

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente, en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita - **Modificación de dosificación / grupo etario, Modificación de precauciones y advertencias, Modificación de reacciones adversas, Inserto Versión CCDS 16** allegado mediante radicado 20221203772, IPP Versión CCDS 16 allegado mediante radicado 20221203772, para betaferon cuya composición es cada mL de solución reconstituida contiene 0.25mg de interferon beta-1b (equivalente a 8000000 U.I. /ml) polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, las cuales consisten en modificaciones menores de redacción y la adición de reacciones adversas: riesgo de infección en el sitio de inyección y riesgo de anemia hemolítica no asociada a microangiopatía. La Sala recomienda aprobar la solicitud de modificaciones solicitadas, inserto e IPP:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión CCDS 16 allegado mediante radicado 20221203772**
- **IPP Versión CCDS 16 allegado mediante radicado 20221203772**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

Posología

Adultos

El tratamiento con Betaferon deberá iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

La dosis recomendada de Betaferon es 250 microgramos (8 millones de UI), contenidos en 1 mL de la solución reconstituida, la cual se inyecta por vía subcutánea cada dos días.

En general, se recomienda ajustar la dosis al iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben comenzar con 62.5 microgramos (0.25 mL) por vía subcutánea cada dos días e ir aumentándola poco a poco hasta una dosis de 250 microgramos (1.0 mL) cada dos días. El período de ajuste de la dosis puede ajustarse conforme a la tolerabilidad individual.

Duración del tratamiento

Al día de hoy, no se sabe durante cuánto tiempo debe ser tratado el paciente. Para la EM recidivante remitente, los datos disponibles de hasta de 5 años sugieren eficacia sostenida del tratamiento con Betaferon durante todo el periodo.

Para la EM secundaria progresiva, se ha demostrado eficacia durante un período de dos años con datos limitados durante un periodo de hasta tres años de tratamiento bajo condiciones de ensayos clínicos controlados.

Se ha demostrado eficacia durante un periodo de cinco años en pacientes con un evento clínico único presuntivo de esclerosis múltiple.

Niños y adolescentes

No se han realizado estudios controlados aleatorizados en niños y adolescentes menores a 18 años de edad. Sin embargo, los datos de estudios de observación sugieren que el perfil de seguridad en adolescentes a partir de 12 años de edad que reciben 250 microgramos de Betaferon por vía subcutánea cada dos días es similar al observado en adultos.

Sólo existe información limitada sobre el uso de Betaferon en niños menores de doce años de edad y, por tanto, Betaferon no debe ser administrado a este grupo de edad.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Trastornos psiquiátricos

Se debe informar a los pacientes que van a ser tratados con Betaferon que los trastornos depresivos y la ideación suicida pueden ser efectos adversos del tratamiento y que deben reportar estos síntomas inmediatamente al médico que indica el medicamento. En casos raros, estos síntomas pueden ocasionar intentos de suicidio. Los pacientes con depresión e ideación suicida deben ser monitoreados estrechamente y deberá considerarse la interrupción del tratamiento.

Betaferon debe ser administrado con precaución a pacientes con antecedentes de convulsiones.

Betaferon se debe administrar con precaución en pacientes con una historia de ataques y aquellas que reciben un tratamiento con anti-epilépticos, particularmente si su epilepsia no está siendo controlada adecuadamente con antiepilepticos.

Pruebas de laboratorio

Además de aquellas pruebas de laboratorio normalmente requeridas para el monitoreo de pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar antes del inicio del tratamiento y a intervalos regulares después del inicio de la terapia con Betaferon, hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario y análisis bioquímicos de la sangre, incluyendo pruebas de función hepática aun en ausencia de síntomas clínicos.

Se recomienda realizar regularmente pruebas de la función tiroidea en pacientes con antecedentes de disfunción tiroidea o cuando estén clínicamente indicadas.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia o leucopenia (aislada o en cualquier combinación) pueden requerir un monitoreo más frecuente de los hemogramas completos, con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario

Trastornos hepatobiliares

Se detectaron muy frecuentemente aumentos asintomáticos de las transaminasas séricas, en la mayoría de los casos moderados y pasajeros, en pacientes tratados con Betaferon durante los estudios clínicos.

Al igual que con otros interferones beta, se han reportado casos de lesión hepática grave, incluyendo insuficiencia hepática. Los eventos más graves ocurrieron a menudo en pacientes expuestos a otros medicamentos o sustancias conocidas por estar asociadas con hepatotoxicidad, o en presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, neoplasias malignas con metástasis, infección grave y sepsis, alcoholismo).

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de lesión hepática. Si se detecta un aumento de las transaminasas en suero, debería llevarse a cabo monitoreo estrecho e

investigación. Se debe considerar el retiro de Betaferon si los niveles se incrementan de manera significativa o si van acompañados de síntomas clínicos como ictericia. En ausencia de evidencia clínica de daño hepático y después de la normalización de las enzimas hepáticas, puede considerarse la reanudación del tratamiento con seguimiento apropiado de las funciones hepáticas.

Trastornos cardiacos

Betaferon debe usarse con precaución en pacientes con cardiopatía significativa preexistente, como insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria o arritmias. Aunque no hay evidencia de un potencial cardiotóxico directo de Betaferon, estos pacientes deben monitorearse para detectar cualquier empeoramiento de su afección cardiaca. Esto aplica especialmente durante el inicio del tratamiento con Betaferon,

cuando los signos y síntomas pseudogripales, frecuentemente asociados con interferones beta, ejercen una sobrecarga cardiaca por fiebre, escalofrío y taquicardia. Esto puede agravar los síntomas cardiacos en pacientes con cardiopatía significativa preexistente.

Se han reportado casos de cardiomiopatía: si esto ocurriera y se sospechara alguna relación con Betaferon, debe interrumpirse el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Se reportaron casos de pancreatitis con el uso de Betaferon, a menudo asociados con hipertrigliceridemia.

Investigaciones/Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de que haya inmunogenicidad. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente, en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

Síndrome nefrótico (SN):

Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.

En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta

Trastornos del sistema inmunológico

La administración de citocinas a pacientes con gammapatía monoclonal preexistente se ha asociado con el desarrollo del síndrome de extravasación capilar sistémica con signos clínicos parecidos al estado de choque y con desenlace mortal.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

Pueden presentarse reacciones graves de hipersensibilidad (reacciones agudas graves como broncoespasmo, anafilaxia y urticaria).

Se ha reportado infección en el sitio de la inyección y necrosis en el sitio de inyección en pacientes que utilizan Betaferon.

La necrosis en el sitio de inyección puede ser extensa y podría involucrar fascia muscular, así como el tejido adiposo y, por tanto, puede dar lugar a la formación de cicatrices. Ocasionalmente se ha requerido desbridamiento y, con menor frecuencia, un injerto de piel, pudiendo tardar la curación hasta 6 meses.

Si el paciente presenta múltiples lesiones debe interrumpirse el tratamiento con Betaferon hasta su curación. Los pacientes con lesiones únicas pueden continuar con Betaferon siempre que la necrosis no sea demasiado extensa, ya que algunos pacientes

han experimentado curación de la necrosis en el sitio de inyección mientras continuaban con el tratamiento con Betaferon.

Con el objeto de minimizar el riesgo de infección en el sitio de inyección y necrosis en el sitio de inyección, debe aconsejarse a los pacientes:

- utilizar una técnica de inyección aséptica
- rotar los sitios de inyección con cada dosis.

El procedimiento de auto inyección por el paciente debe ser a periódica, especialmente si han aparecido reacciones en el sitio de inyección.

Microangiopatía trombótica y Anemia hemolítica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica (MAT), manifestados como púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico, que incluyen casos mortales, con el uso de productos de interferón beta, incluyendo Betaferon.

Además, se han reportado casos de anemia hemolítica (AH) no asociada con la MAT, incluyendo la AH inmunológica, con el uso de productos de interferón beta, como Betaferon. Se han reportado casos mortales y potencialmente mortales.

Se han reportado casos varias semanas o años después de comenzar a usar productos de interferón beta. En caso de que aparezcan síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio consistentes con MAT y/o AH, y se sospecha una relación con el uso de Betaferon, se debe suspender el tratamiento y manejarlo según lo clínicamente indicado.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

Se ha observado con frecuencia el complejo de signos y síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, artralgia, malestar general, sudoración, cefalea o mialgia). La tasa de incidencia de síntomas disminuye a lo largo del tiempo.

En general, se recomienda ajustar la dosis al inicio del tratamiento para aumentar la tolerabilidad a Betaferon. La administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos también puede reducir los signos y síntomas pseudogripales.

Las reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, enrojecimiento, hinchazón, cambio de color, inflamación, dolor, hipersensibilidad, infección, necrosis y reacciones no específicas) se presentan con frecuencia después de la administración de Betaferon.

La tasa de incidencia de reacciones en el sitio de inyección disminuyó usualmente con el tiempo. La incidencia de reacciones en el sitio de inyección puede disminuir si se utiliza un auto inyector.

Las reacciones adversas más graves que se han reportado son la microangiopatía trombótica (MAT) y la anemia hemolítica (AH).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de RAM Betaferon se resumen en la tabla siguiente.

Clase de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Disminución del recuento de linfocitos (< 1500/mm ³) ^X , Disminución en el recuento de glóbulos blancos (< 3000/mm ³) ^X , Disminución en el recuento absoluto de neutrófilos (< 1500/mm ³) ^X	Linfadenopatía	Anemia, Trombocitopenia, Leucopenia, Microangiopatía trombótica Anemia hemolítica**
Trastornos del sistema inmunitario			Reacciones anafilácticas, Síndrome de

			extravasación capilar en gammapatía monoclonal preexistente
Trastornos endocrinos			Trastornos tiroideos, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Incremento de triglicéridos en sangre, Anorexia, Disminución de peso, aumento de peso
Trastornos psiquiátricos			Depresión, Intento de suicidio, Confusión, Ansiedad, inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Insomnio, Falta de coordinación		Convulsión, Mareo
Trastornos cardiacos			Cardiomiopatía, Taquicardia, Palpitación

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clase de órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a < 1/10	Frecuencia desconocida
Trastornos vasculares		Hipertensión	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal		Náusea, vómito, pancreatitis, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa aumentada (ALAT > 5 veces la basal) ^x	Aspartato aminotransferasa aumentada (ASAT > 5 veces el basal) ^x	Aumento de bilirrubina sanguínea, Gamma-glutamilttransferasa aumentada, Lesión hepática (incluyendo hepatitis), Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea, trastorno cutáneo		Urticaria, Alopecia, Prurito, Cambio de color de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo	Mialgia, Hipertonía		Artralgia, lupus eritematoso inducido por medicamentos
Trastornos renales y urinarios	Urgencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de mama		Impotencia ^b , Metrorragia ^a	Trastorno menstrual, Menorragia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Reacción en el sitio de inyección (varios tipos ^o), signos y síntomas pseudogripales (complejo [§]), Dolor, Fiebre, Escalofríos, Edema periférico, Astenia	Necrosis en el sitio de inyección, Dolor torácico, malestar	Sudoración
<p>** Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales.</p> <p>^x anomalía en una prueba de laboratorio</p> <p>^a mujeres premenopáusicas</p> <p>^b hombres</p> <p>^o 'Reacción en el sitio de inyección (varios tipos)' incluye todos los eventos adversos que ocurren en el sitio de inyección (excepto necrosis en el sitio de inyección), es decir, los términos siguientes: atrofia en el sitio de la inyección, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, infección en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, tumefacción en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección y reacción en el sitio de inyección.</p> <p>[§] 'Signos y de síntomas pseudogripales complejos' indica síndrome pseudogripal y/o una combinación de al menos dos eventos adversos entre fiebre, escalofríos, mialgia, malestar general, sudoración.</p>			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Investigaciones/Inmunogenicidad

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe una posibilidad de inmunogenicidad. La decisión de continuar o suspender el tratamiento se debe basar en todos los aspectos del estado de la enfermedad del paciente, en vez de sólo en el estado de la actividad neutralizante.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 5 g / 50 ml

Expediente : 20069838
Radicado : 20191211368 / 20201194121 / 20211243537
Fecha : 17/11/2021
Interesado : Instituto Grifols S.A.,

Composición:

Cada 50 mL contienen 5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No 2021048610 del 29 de octubre de 2021, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 15 de 2021 numeral 3.6.6 en el sentido de:

Revocar parcialmente la resolución No 2021048610 del 29 de octubre de 2021, por medio de la cual se aprueba la evaluación farmacológica del producto de la referencia, con el fin de:

corregir las indicaciones, las versiones del inserto y el Plan de Gestión de Riesgo PGR del producto en referencia. De acuerdo con los antecedentes descritos en el recurso de reposición.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por interesado, en el recurso de reposición contra la Resolución No 2021048610 del 29 de octubre de 2021, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 15 de 2021 numeral 3.6.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos; y la Sala Especializada de Medicamentos acogen los argumentos del interesado y recomienda aprobar las indicaciones únicamente así:

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia Secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación:

Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 7.2 del PGR del producto Flebogamma 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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado 20201194121 de la respuesta a auto.

3.6.2. ERITROMAX 2000 UI SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20096478
Radicado : 20201212450 / 20211250753 / 20221105537 / 20221188597
Fecha : 23/08/2022
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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:

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 circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina. 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

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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 “flu-like” (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:

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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014431 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 7004700-01 allegado mediante radicado No. 20201212450
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201212450

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2021014431 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.16., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante (Epoetin Alfa)

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:

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,

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina. 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.

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 “flu-like” (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:

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 médula 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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto versión 7004700-01 allegado mediante radicado No. 20201212450 y la información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201212450.

Así mismo, aprobado PGR versión 02 del producto Eritromax. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.4 HUMULIN N SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 27190
Radicado : 20211132636 / 20221213848
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cada mL contiene: Insulina Humana isófana 100 UI (Origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualicuantitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización. Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza esta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada cartucho debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja en el inyector (dispositivo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005466 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.6.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211132636
 - Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
 - Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
 - Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211132636
 - Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
 - Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
 - Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- Manual de usuario: versión CDL03MAR16 PTC v1.0 (16Feb17)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2022005466 emitido mediante Acta No. 17 de 2021, numeral 3.6.5 SEMNNIMB., y lo relacionado con calidad, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene: Insulina Humana isófana 100 UI (Origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualicuantitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza esta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada cartucho debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja en el inyector (dispositivo).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida

o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.

En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones

y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:
No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que

el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar:

- **Inserto allegado mediante radicado No. 20211132636**
Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- **Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211132636**
Presentación vial: versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17)
Presentación cartuchos: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17)
Presentación kwikpen: versión CDS05FEB15 PTC v3.0 (03Apr17)
- **Manual de usuario: versión CDL03MAR16 PTC v1.0 (16Feb17)**

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 5.0 del PGR se considera que:

• Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.5. GENOTROPIN 12 MG (36 UI) POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19972058
Radicado : 20211077373/ 20221214270
Fecha : 16/09/2022
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Somatropina 12 mg (36 UI). Somatropina recombinante para reconstituir a 1 mL equivalente a 36 UI

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la Deficiencia de la hormona de crecimiento.

Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (Síndrome de Turner),

Desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica,

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento,

- Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.
- Mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.

Contraindicaciones:

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo. En pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De

manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anomalía, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia†			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección§					Edema periférico* Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos

adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

‡Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia‡
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con Somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con omatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección§ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg- Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de dosis para pacientes adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IGF-I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento excesivo. Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En

pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005465 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.6.8, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS v 9.0_12 Ago2019 _V 2.0 allegado mediante radicado No. 20221214270
- Información para prescribir versión CDSv9.0_12Ago2019 _V 2.0 allegado mediante radicado No. 20221214270

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos solicitados en el Auto No. 2022005465 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.6.8., y lo relacionado con calidad, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que impliquen una valoración del balance riesgo / beneficio desfavorable para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Somatropina 12 mg (36 UI). Somatropina recombinante para reconstituir a 1 mL equivalente a 36 UI

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la Deficiencia de la hormona de crecimiento.

Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (Síndrome de Turner),

Desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica,

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento,

- **Niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (catch-up) de talla a los 2 años de edad.**
- **Mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader-Willi.**

Contraindicaciones:

No se debe usar cuando existe alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Somatropina. Somatropina no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con somatropina a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, traumatismos múltiples por accidente, ni a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda.

Dos estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes adultos sin deficiencia de la hormona de crecimiento (n = 522) con las patologías descritas anteriormente, revelaron un importante aumento de la mortalidad (41.9% contra 19.3%) entre los pacientes tratados con Somatropina (dosis 5.3 u 8 mg/día (16 ó 24 IU)), comparado con los que recibían placebo. En pacientes que están recibiendo somatropina como reemplazo de la hormona de crecimiento).

Genotropin se encuentra contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa o portadores de deterioro respiratorio severo.

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede

desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

La introducción del tratamiento con somatropina puede dar como resultado la inhibición de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD-1) y la reducción de las concentraciones séricas de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, el hipoadrenalismo central (secundario) no diagnosticado previamente puede desenmascarse y puede requerirse un reemplazo de glucocorticoides. Además, los pacientes tratados con terapia de reemplazo de glucocorticoides para hipoadrenalismo

previamente diagnosticado pueden requerir un aumento en sus dosis de mantenimiento o estrés, luego del inicio del tratamiento con somatropina.

Si una mujer que toma somatropina comienza la terapia con estrógenos orales, puede ser necesario aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) dentro del rango normal apropiado para la edad. Por el contrario, si una mujer con somatropina interrumpe el tratamiento con estrógenos orales, puede ser necesario reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona de crecimiento y / o efectos secundarios.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la enfermedad.

En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anormalidad, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader-Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe descontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífitis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, edema facial, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Infrecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemiat			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Erupción** Prurito** Urticaria**			
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección [§]					Edema periférico* Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [†]

***En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.**

**** RAM identificadas después de la comercialización**

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema facial* Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico, Edema facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de

estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

‡Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con Somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Rash** Urticaria**	Prurito*			Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección§				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción**				Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema periférico*				Edema facial * Reacción en el sitio de inyección [§]
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre†

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y

posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con omatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a <1/10	Infrecuente >1/1000 a <1/100	Raro >1/10000 a <1/1000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						Erupción** Prurito** Urticaria**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia*	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema periférico*					Reacción en el sitio de inyección§ Edema Facial*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

** RAM identificadas después de la comercialización

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños. Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia postcomercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los productos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) deben tener su terapia de reemplazo de glucocorticoides cuidadosamente ajustada para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento. Por lo tanto, los pacientes tratados con glucocorticoides deben controlar su crecimiento cuidadosamente para evaluar el impacto potencial del tratamiento con glucocorticoides sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar el hipoadrenalismo central no descubierto previamente o hacer que las dosis bajas de reemplazo de glucocorticoides sean ineficaces.

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce el significado clínico de esta interacción potencial.

En mujeres que reciben reemplazo oral de estrógeno, se puede requerir una dosis más alta de hormona de crecimiento para lograr el objetivo del tratamiento

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² superficie corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025– 0.035	0.07 – 0.10	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Insuficiencia renal crónica	0.045– 0.050	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035– 0.067	0.10 – 0.20	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de dosis para pacientes adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento.

En pacientes con GHD de inicio en adultos, comience con una dosis baja, 0,15 - 0,3 mg (0.45 a 0.90 UI) / día. La dosis debe aumentarse gradualmente según lo determinado por la concentración de IGF-I. La respuesta clínica y los efectos secundarios pueden guiar el ajuste gradual de la dosis. Se reconoce que hay pacientes con GHD que no normalizan los niveles de IGF-I a pesar de una buena respuesta clínica, y por lo tanto no requieren incremento de dosis. La dosis de mantenimiento rara vez supera los 1,0 mg por día. Las mujeres pueden requerir dosis más altas que hombres, con hombres que muestran una sensibilidad creciente a IGF-I a lo largo del tiempo. Esto significa que existe el riesgo de

que las mujeres, especialmente las que toman reemplazo de estrógeno por vía oral reciben un tratamiento insuficiente, mientras que los hombres reciben un tratamiento

excesivo. Por lo tanto, la exactitud de la dosis de hormona de crecimiento debe controlarse cada 6 meses. Como la producción de la hormona de crecimiento fisiológica disminuye con la edad, las necesidades de dosis son reducidas. En pacientes mayores de 60 años, la terapia debe comenzar con una dosis de 0.1 -0,2 mg por día y debe aumentarse lentamente según los requisitos del paciente individual. Se debe utilizar la dosis mínima efectiva. La dosis de mantenimiento en estos pacientes rara vez supera los 0,5 mg por día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.9.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS v 9.0_12 Ago2019 _V 2.0 allegado mediante radicado No. 20221214270 y la información para prescribir versión CDSv9.0_12Ago2019 _V 2.0 allegado mediante radicado No. 20221214270.

Aprobado PGR versión 2.1 del producto Genotropin. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. Indicaciones UNIRs HIDROXICLOROQUINA 200 MG y MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG

Radicado : 20221191112

Fecha : 25/08/2022

Interesado : Stefanía Montoya Henao / Ministerio de Salud y Protección /Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

HIDROXICLOROQUINA 200 MG

Indicaciones: (Del Registro)

Antiamebiano, antipalúdico.

Manejo de la Artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos.

Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico y discoide.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Contraindicaciones: (Del Registro)

Niños menores de 6 años (las tabletas de 200 mg no son adecuadas para peso < 35 kg).
Úlcera Péptica.
Discrasias Sanguíneas.
Embarazo.
Neuropatías.

Indicaciones:(UNIRS)

Tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico

MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG

Indicaciones: (Del Registro)

Para la profilaxis del rechazo de órganos y para el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos al trasplante renal, durante la fase aguda, debe utilizarse concomitantemente con ciclosporinas y corticosteroides.
Profilaxis del rechazo agudo en pacientes sometidos al trasplante cardíaco y aumento de la supervivencia del injerto y del paciente.
Prevención del rechazo agudo del injerto en pacientes sometidos a trasplante hepático.
Tratamiento de nefropatías lúpicas grados III, IV y V que han respondido a la terapia de inducción

Contraindicaciones: (Del Registro)

Niños, embarazo y lactancia

Indicaciones:(UNIRS)

Manejo de pacientes pediátricos con nefritis lúpica.

Solicitud: El interesado realiza la siguiente consulta:

1.Aclarar la indicación UNIRS para los productos HIDROXICLOROQUINA 200 MG y MICOFENOLATO MOFETILO 500 MG

2. Aclarar si la indicación INVIMA prima sobre la indicación UNIRS. En casos donde la indicación INVIMA del medicamento no especifica grupo poblacional y sólo hace mención del diagnóstico o condición clínica que debe tener un paciente para el uso del medicamento y además no presenta contraindicaciones que especifiquen grupos

poblacionales; entonces ¿la indicación UNIRS que especifique edad, niños, población pediátrica, adultos no tendría validez o sí?

CONCEPTO: Revisada la solicitud, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que recomienda la inclusión en el listado de medicamentos para uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para hidroxiclороquina en el sentido de precisar el grupo etario, así:

Tratamiento de niños de ≥ 6 años o peso ≥ 35 kg con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico

Adicionalmente, la Sala aclara que la contraindicación de hidroxiclороquina en menores de 6 años es para el uso crónico.

**Así mismo, la Sala se permite aclarar que recomienda la inclusión en el listado de medicamentos para uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para micofenolato de mofetilo en el sentido de precisar el grupo etario, así:
Manejo de niños de ≥ 6 años con nefritis lúpica.**

Finalmente, la Sala aclara que la adecuación farmacéutica está limitada a las formas farmacéuticas que permitan el uso de la vía de administración oral.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. BIKTARVY®

Expediente : 20151884
 Radicado : 20181199298 / 20201169413
 Fecha : 21/09/2020
 Interesado : Biotoscana Farma S.A. / Grupo de Apoyo de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.4 en cuanto a la composición del producto:

Sección	Como figura en el acta 18 de 2018 numeral 3.1.4	Como solicita el interesado
---------	---	-----------------------------

Composición	Cada tableta recubierta contiene 52.45 mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida	Cada tableta recubierta contiene Bictegravir Sódico 52.45mg equivalente a 50 mg de Bictegravir, Emtricitabina 200mg y Tenofovir alafenamida fumarato 28.04mg, equivalente a 25 mg de Tenofovir alafenamida
-------------	--	--

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.1.4 en el sentido de indicar que la composición es la siguiente y no como aparece en Acta mencionada:

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bictegravir Sódico 52.45mg equivalente a 50 mg de Bictegravir, Emtricitabina 200mg y Tenofovir alafenamida fumarato 28.04mg, equivalente a 25 mg de Tenofovir alafenamida

3.8.2. VIMIZIM® 1 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 20077347
 Radicado : 20201149819 / 20201151134 / 20211141784 / 20211161250 / 20221510377
 Fecha : 13/05/2022
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 03 de 2022 numeral 3.6.8 en el ítem dosificación / grupo etario teniendo en cuenta que el interesado solicitó dicha aclaración mediante radicado 20221510377 del 13/05/2022 por cuanto existe un nuevo concepto aprobado mediante Acta No. 17 de 2021 numeral 3.5.6. y el producto se encuentra en proceso de renovación del registro sanitario:

Ítem	Acta No.17 de 2021 numeral 3.5.6.	Acta No. 03 de 2022 numeral 3.6.8
------	-----------------------------------	-----------------------------------

<p>Dosificación / grupo etario</p>	<p>El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. <u>La administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar urgencias médicas, puede ser una opción para los pacientes que toleran bien sus infusiones.</u></p>	<p>El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas.</p>
------------------------------------	--	---

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión

Revisora recomienda aclarar el concepto del Acta No. 03 de 2022 numeral 3.6.8 en el ítem dosificación / grupo etario quedando de la siguiente manera:

Dosificación / grupo etario

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas. La administración en el hogar bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar urgencias médicas, puede ser una opción para los pacientes que toleran bien sus infusiones.

3.8.3. Aclaración Acta No. 03 de 2020, numeral 3.4.1., cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos biológicos, considera que de acuerdo con lo establecido en el Decreto 1651 de 2022, con ocasión de la declaratoria del final de la emergencia sanitaria nacional a partir del 30 de junio de 2022, según lo establecido en el artículo 1 de la

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resolución 666 de 2022 y la finalización de una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), mediante el anuncio oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizado el 05 de mayo de 2023, derivado del informe de la decimoquinta reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19)

La información reportada por el Instituto Nacional de Salud al 07 de junio de 2023 muestra un descenso significativo de la incidencia de casos, correlacionado con menores complicaciones y muertes, que es necesario comprender desde el punto de vista del estado inmunitario de la población.

La evidencia científica indica que los medicamentos: cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir no tienen un balance beneficio/riesgo favorable en la indicación

“tratamiento de pacientes con COVID-19 grave o severo que se encuentren hospitalizados”, por tanto la Sala recomienda retirarlos del listado UNIRS.

3.8.4 ACLARACIÓN NORMA FARMACOLÓGICA BARICITINIB

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa que el principio activo baricitinib en las concentraciones de 2 mg y 4 mg en la forma farmacéutica comprimido recubierto con película de liberación inmediata se encuentra también incluido en la norma farmacológica 13.1.16.0.N10.

3.8.5 ACLARACIÓN NORMA FARMACOLÓGICA INHIBIDOR DE LA ALPHA1-PROTEINASA (HUMANO)

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el principio activo INHIBIDOR DE LA ALPHA1- PROTEINASA (HUMANO) 50mg/mL forma farmacéutica polvo liofilizado para inyección corresponde a la norma farmacológica 16.7.0.0.N10 y no a la 8.2.7.0.N110

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. HIDROXICLOROQUINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos hidroxiclороquina, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada tableta contiene 400 mg de Hidroxicloroquina Sulfato equivalente a 310 mg de Hidroxicloroquina base
- Cada tableta contiene 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato equivalente a 155 mg de Hidroxicloroquina base

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Antiamebiano, antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea. Tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, a las 4-aminoquinolinas, a la quinina o cualquiera de los excipientes.**
- **Retinopatía, maculopatía, retinitis pigmentosa.**
- **Tratamiento crónico en niños menores de 6 años o niños con peso inferior a 35 kg.**
- **Úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, miastenia gravis, psoriasis.**
- **Embarazo o período de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto plazo del paludismo).**
- **Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo).**

Advertencias y Precauciones

Trastornos oculares

Se ha reportado retinopatía, maculopatía y queratopatía con el tratamiento prolongado con hidroxicloroquina. Antes de iniciar un tratamiento prolongado, el paciente se debe someter a una exploración oftalmológica para evaluar su agudeza visual, su campo visual central, la visión del color y la oftalmoscopia. Esta exploración debe repetirse, como mínimo, trimestralmente. Los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa y daño renal.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmológico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- Dosis diaria superior a 6,5 mg/kg peso del peso corporal ideal (masa corporal magra). El peso corporal absoluto utilizado como guía para determinar la dosis, podría provocar una sobredosis en pacientes obesos.
- Insuficiencia renal
- Dosis acumulativas superiores a 200 g
- Ancianos
- Disminución de la agudeza visual.

Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía (agudeza visual, visión de color) ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiclороquina debe suspenderse inmediatamente y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana, como tamoxifeno.

Hipoglicemia

La hidroxiclороquina puede causar hipoglicemia severa incluyendo pérdida de conciencia que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con y sin medicamentos hipoglicemiantes orales. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglicemia y los signos clínicos y síntomas asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina se deben controlar los niveles de glucosa en sangre y revisar el tratamiento en caso de ser necesario.

Prolongación del intervalo QT

La hidroxiclороquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes que presenten prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como:

- Enfermedad cardíaca, como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arritmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de arritmias ventriculares.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.**
- **Administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.**

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no debe excederse la dosis recomendada.

Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento y realizarse un electrocardiograma (ECG).

Toxicidad Cardíaca Crónica

Se han notificado casos de cardiomiopatía con insuficiencia cardíaca, en algunos casos con desenlace fatal en pacientes tratados con hidroxiclороquina. Se recomienda la monitorización clínica de los signos y síntomas de la miocardiopatía y debe suspenderse la hidroxiclороquina si se desarrolla una miocardiopatía. Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco atrio-ventricular) e hipertrofia biventricular.

Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener análisis de sangre (hemograma completo) y si se producen anomalías, se debe suspender el tratamiento con hidroxiclороquina.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociada con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

Comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos

Se han notificado comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en algunos pacientes tratados con hidroxiclороquina. Los efectos adversos psiquiátricos suelen aparecer en el primer mes después del inicio del tratamiento con hidroxiclороquina y se han notificado también en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se debe advertir a los pacientes que consulten rápidamente al médico si presentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

Otras precauciones

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales en pacientes tratados con hidroxiclороquina.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.

Así mismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Uso en Malaria

Hidroxiclороquina no es eficaz contra cepas resistentes a cloroquina de *P. falciparum* y *P. vivax*, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se

administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay información disponible sobre el efecto de hidroxicloroquina sulfato en la fertilidad humana. Estudios en animales mostraron un deterioro en la fertilidad masculina para la cloroquina, no existen datos en humanos.

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos entre 300-1.000 embarazos) que indican que hidroxicloroquina no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Hidroxicloroquina atraviesa la barrera placentaria y se acumula en los tejidos con melanina del feto donde permanece por periodos prolongados. Como medida de precaución, es preferible evitar su uso durante el embarazo. Sin embargo, durante el ataque agudo de malaria el balance beneficio-riesgo derivado de su uso puede ser favorable (dado que la malaria es más grave durante el embarazo). Así mismo, en pacientes con lupus eritematoso la retirada de hidroxicloroquina antes o durante el embarazo se ha asociado con un incremento en la actividad de la enfermedad.

Lactancia

Hidroxicloroquina se excreta en leche materna en cantidades muy pequeñas (2% – 4% de la dosis materna diaria). Los datos disponibles en lactantes durante el tratamiento a largo plazo son muy limitados. El médico prescriptor debe considerar los riesgos y beneficios del uso durante la lactancia, tomando en consideración la indicación y la duración del tratamiento. Con una dosis una vez por semana, como en el uso para la profilaxis de la malaria, la cantidad disponible de hidroxicloroquina para el lactante se reduce significativamente y la posibilidad de acumulación y toxicidad es mucho menor. Para el uso como profilaxis de la malaria, la hidroxicloroquina puede ser utilizada durante la lactancia. Aunque la lactancia no se considera dañina durante el tratamiento para la profilaxis de la malaria, la cantidad excretada es insuficiente para lograr un efecto profiláctico en el niño.

Debido a la lenta tasa de eliminación y al riesgo de acumulación de una cantidad tóxica en el lactante con el uso diario prolongado de altas dosis de hidroxicloroquina, se recomienda interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La hidroxicloroquina puede provocar una alteración de la acomodación visual y visión borrosa. Además, pueden producirse mareos. La hidroxicloroquina, por lo tanto, puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y grupo etario:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxycloquinina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxycloquinina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

- **Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.**
 - El tratamiento se debe continuar durante 6-8 semanas antes de evaluar el efecto.
 - Si se presentan efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.
 - Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día
 - El tratamiento debe interrumpirse si no hay mejoría a los 6 meses.-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.
 - La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

- **Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.**

- **Lupus eritematoso sistémico o discoideo:**
 - En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día. Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.
 - Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.
 - Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.
 - La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.
 - En general, se debe utilizar la dosis más baja efectiva de mantenimiento para minimizar la toxicidad.

Malaria:

Profilaxis:

- En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), La dosis debe tomarse el mismo día de la semana.
- Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), la dosis profiláctica semanal no debe exceder de 6,5 mg / kg / día según su peso corporal ideal. Los comprimidos de 200 mg, por tanto no son adecuados para uso en niños <6 años con un peso corporal ideal de menos de 35 kg.
- Si las circunstancias lo permiten, la profilaxis debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.
- La profilaxis debe continuarse durante al menos cuatro semanas después de haber abandonado el área endémica.
- En zonas endémicas de *P. ovale* y/o *P. vivax* se recomienda profilaxis concomitante con fosfato de primaquina durante las 2 últimas semanas, o inmediatamente después de la profilaxis con hidroxiclороquina.

Tratamiento de la malaria no complicada:

En adultos, se administra una dosis máxima total de 2000 mg durante dos días, siguiendo la siguiente pauta:

Primera dosis: 800 mg

Segunda dosis: 400 mg 6 horas después de la primera dosis

Tercera dosis: 400 mg 24 horas después de la primera dosis

Cuarta dosis: 400 mg 48 horas después de la primera dosis

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 35 kg), se administra una dosis total de 30 mg/kg durante dos días, siguiendo la siguiente pauta:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (sin exceder 800 mg)

Segunda dosis 6,5 mg/Kg (sin exceder 400 mg) 6 horas después de la primera dosis

Tercera dosis 6,5 mg/Kg (sin exceder 400 mg) 24 horas después de la primera dosis

Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (sin exceder 400 mg) 48 después de la primera dosis

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Vía de administración

Vía oral

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Insulina y fármacos hipoglicemiantes

Dado que la cloroquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglicemiante, puede ser necesaria una disminución de las dosis de insulina u otros fármacos hipoglicemiantes.

Fármacos conocidos por aumentar el intervalo QT/con potencial para inducir una arritmia cardiaca

La hidroxicloroquina debe ser utilizada con precaución en pacientes que reciben tratamiento con fármacos que prolongan el intervalo QT, ej.: antiarrítmicos clase Ia y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antiinfecciosos debido al riesgo de incrementar las arritmias ventriculares. La halofantrina no debe ser administrada de manera concomitante con hidroxicloroquina.

Antimaláricos

La Hidroxicloroquina puede disminuir el umbral convulsivo. La administración conjunta de hidroxicloroquina con otros antimaláricos (Ejemplo: Mefloquina) conocidos por disminuir el umbral convulsivo puede incrementar el riesgo de convulsiones.

Fármacos antiepilépticos

Además, la actividad de los medicamentos antiepilépticos puede verse afectada si se administra en conjunto con hidroxicloroquina.

Agalsidasa

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad de la alfa-galactosidasa intracelular. Por lo tanto, hidroxicloroquina no debe administrarse de forma concomitante con agalsidasa.

Sustancias hepatotóxicas e Inhibidores de la MAO

Hidroxicloroquina no debe ser utilizado con sustancias hepatotóxicas (se debe tener precaución con el alcohol en grandes cantidades) y los inhibidores de la MAO.

Probenecid e Indometacina

La combinación de hidroxicloroquina con probenecid e indometacina aumenta el riesgo de reacciones de sensibilidad y retinopatía.

Aminoglucósidos

Se debe evitar la combinación de hidroxicloroquina y aminoglucósidos, ya que aumenta la inhibición neuromuscular.

Pirimetamina/sulfadoxina

La combinación de hidroxicloroquina con pirimetamina/sulfadoxina incrementa significativamente el riesgo de reacciones cutáneas.

Fármacos parasimpaticomiméticos

El uso concomitante de hidroxicloroquina con neostigmina y piridostigmina puede causar un efecto antagónico y exacerbar los síntomas de la miastenia gravis.

Efectos de otros medicamentos sobre hidroxicloroquina:

Antiácidos

La administración concomitante de antiácidos que contengan magnesio o caolín puede resultar en una absorción reducida de cloroquina. Por extrapolación, la administración de hidroxicloroquina debe realizarse con un intervalo de diferencia de al menos dos horas de la administración de antiácidos o caolín.

Inhibidores e Inductores del Citocromo P450 (CYP)

El uso concomitante de cimetidina, un inhibidor moderado del citocromo CYP2C8 y CYP3A4, resultó en un aumento doble de exposición a cloroquina. Por extrapolación, debido a las similitudes en estructura y ruta metabólica de eliminación entre hidroxicloroquina y cloroquina, se podría observar una interacción similar con hidroxicloroquina. Se recomienda precaución (por ejemplo, monitoreo de reacciones adversas) cuando se administran inhibidores potentes o moderados del citocromo CYP2C8 y CYP3A4 (tales como gemfibrozilo, clopidogrel, ritonavir, itraconazol, claritromicina, jugo de uva) de manera concomitante.

Se reportó falta de eficacia al administrar hidroxicloroquina de manera concomitante con rifampicina, un potente inductor del citocromo CYP2C8 y CYP3A4. Se recomienda precaución (por ejemplo, monitoreo de eficacia) cuando inductores potentes del citocromo CYP2C8 y CYP3A4 (como rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital) se administran de manera concomitante.

Fosfato de cloroquina

Durante la terapia con fosfato de cloroquina, se observaron interacciones, ya que esta sustancia tiene una estructura similar a la hidroxicloroquina. Por lo tanto, estos efectos secundarios no pueden ser excluidos:

- Después de la ingestión de metronidazol, se observó una reacción aguda de distonía.
- Penicilamina puede aumentar el riesgo de efectos secundarios hematológicos y/o renales, así como reacciones en la piel.

Vacunación

La producción de anticuerpos puede reducirse mediante la vacunación contra la rabia con vacunas-HDC (se recomienda la vacunación intramuscular para la profilaxis de la rabia). No se monitorizó un efecto sobre la vacunación de rutina (tétanos, difteria, sarampión, poliomielitis, tifus y tuberculosis).

Inhibiciones del CYP2D6

La hidroxiclороquina inhibe el CYP2D6. Se desaconseja el uso concomitante de principios activos que inhiban el CYP2D6.

Efectos de hidroxiclороquina sobre otros medicamentos:

Sustratos P-gp

El potencial inhibitorio de hidroxiclороquina en sustratos glucoproteína P (P-gp) no ha sido evaluado. Observaciones in vitro demuestran que todas las otras aminoquinolinas resultaron inhibitorias de P-gp. Por lo tanto, existe la posibilidad de un aumento en la concentración de sustratos de P-gp cuando hidroxiclороquina se administra de manera concomitante. Un incremento de los niveles plasmáticos de ciclosporina fue reportado cuando se administraron conjuntamente ciclosporina e hidroxiclороquina. Se reportó un aumento en los niveles séricos de digoxina, cuando la digoxina se coadministró con hidroxiclороquina. Se recomienda precaución (por ejemplo, monitoreo de reacciones adversas o evaluación de la concentración en plasma, según sea apropiado, cuando sustratos P-gp con un índice terapéutico estrecho (como digoxina, ciclosporina, dabigatrán) se administren de manera concomitante.

Praziquantel

En un estudio de interacción de dosis única, se reportó que la cloroquina disminuía la biodisponibilidad del praziquantel. No se sabe si existe un efecto similar cuando se administra hidroxiclороquina en conjunto con praziquantel. Por extrapolación, debido a las similitudes en la estructura y los parámetros farmacocinéticos entre hidroxiclороquina y cloroquina, un efecto similar se podría esperar para hidroxiclороquina.

Fenilbutazona

La probabilidad de dermatitis exfoliativa aumenta si se utiliza fenilbutazona durante el tratamiento con hidroxiclороquina.

Antagonista del ácido fólico (como el metotrexato)

La combinación de hidroxiclороquina con el antagonista del ácido fólico aumentará el efecto del antagonista del ácido fólico.

Ampicilina

La absorción de ampicilina se puede reducir por el uso concomitante con hidroxiclороquina.

Reacciones adversas

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

- Raros: depresión de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis.
- Durante el tratamiento con fosfato de cloroquina se ha observado metahemoglobinemia adquirida, así como eosinofilia con infiltración tisular de eosinófilos (principalmente en el pulmón) en casos muy raros. Debido a la relación estructural, estos efectos secundarios no pueden excluirse para hidroxiclороquina.

Trastornos del sistema inmune:

- Frecuencia no conocida: urticaria, angioedema, broncoespasmo.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

- Común: Anorexia.
- Frecuencia no conocida: hipoglucemia.
- La hidroxiclороquina puede exacerbar la porfiria.

Trastornos psiquiátricos:

- Común: inestabilidad emocional
- Poco común: nerviosismo, insomnio, somnolencia, confusión, parestesia
- Frecuencia no conocida: psicosis, comportamiento suicida, depresión, alucinaciones, ansiedad, agitación, confusión, delirios, manía y trastornos del sueño.

Trastornos del Sistema Nervioso:

- Común: cefalea
- Poco común: mareo
- Frecuencia no conocida: convulsiones, crisis epilépticas, trastornos extrapiramidales como distonía, discinesia, acatisia, temblores

Trastornos oculares:

- **Común:** visión borrosa debido a un trastorno de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.
- **Poco común:** retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. En su forma temprana, parece reversible tras la suspensión de hidroxiclороquina. Si se permite que se desarrolle, podría haber riesgo de progresión, incluso después de suspender el tratamiento.
- Los pacientes con cambios retinianos inicialmente podrían cursar asintomáticos, o podrían tener visión escotómica con escotomas paracentrales, pericentrales de tipo anillo, temporales y visión anormal de colores.
- Se han reportado cambios corneales incluyendo edema y opacidades. Pueden cursar sin síntomas o podrían causar alteraciones tales como halos, visión borrosa, o fotofobia. Pueden ser transitorios, o bien reversibles al suspender el tratamiento.
- **Frecuencia no conocida:** se han reportado casos de maculopatía y degeneración macular que pueden ser irreversibles.

Trastornos del oído y del laberinto:

- **Poco común:** vértigo, tinnitus.
- **Frecuencia no conocida:** pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos:

- **Raros:** Cardiomiopatía, que podría provocar insuficiencia cardíaca, en parte con desenlace mortal. Desviaciones de T-top en ECG.
- **Frecuencia no conocida:** prolongación del intervalo QT en pacientes con factores de riesgo específicos, lo que podría ocasionar arritmia (Torsade de pointes, taquicardia ventricular), cardiomiopatía que resulta en falla cardíaca, y en algunos casos lleva a muerte. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se detectan trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular. La suspensión del medicamento puede llevar a la recuperación.

Trastornos gastrointestinales:

- **Muy común:** dolor abdominal, náuseas
- **Común:** diarrea, vómito, flatulencia
- Usualmente, estos síntomas se resuelven al reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Trastornos hepatobiliares:

- **Poco común:** pruebas de función hepática anormales.
- **Frecuencia no conocida:** falla hepática fulminante

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Común:** rash cutáneo, prurito
- **Poco común:** trastornos pigmentarios en la piel y en membranas mucosas, decoloración del cabello, alopecia. Usualmente, esto se resuelve fácilmente al suspender el tratamiento.
- **Raros:** Angioedema, erupción ampollosa y urticaria
- **Frecuencia no conocida:** erupciones bullosas, incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP).
- **AGEP debe diferenciarse de la psoriasis, aunque la hidroxicloroquina podría desencadenar ataques de psoriasis. Esta podría estar asociada a fiebre e**

- **hiperleucocitosis. El pronóstico es usualmente favorable después de la suspensión del medicamento.**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

- **Común:** trastornos sensoriomotores
- **Frecuencia no conocida:** miopatía musculoesquelética o neuromiopatía que lleva a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. La miopatía puede ser reversible tras la suspensión del medicamento, pero la recuperación puede tardar varios meses.
- **Disminución de los reflejos musculotendinosos y conducción nerviosa anormal.**

Trastornos renales y urinarios:

Muy raros: Durante el tratamiento a largo plazo con fosfato de cloroquina, que está relacionado estructuralmente, se produjo fosfolipidosis reversible (aumento de la acumulación de fosfolípidos intracelulares), incluida una fosfolipidosis en los riñones. Debido a la similitud estructural, este efecto secundario puede ocurrir también con hidroxicloroquina. En este caso se pueden intensificar los daños en función hepática.

SOBREDOSIS

Dosis tóxica

Adultos: Más de 20 mg de cloroquina/kg peso corporal

Niños: Más de 10 mg de cloroquina/kg peso corporal

Los compuestos de 4-aminoquinolinas se absorben muy rápida y completamente después de la ingestión y en caso de sobredosis accidental, los síntomas tóxicos pueden ocurrir dentro de los 30 minutos.

Signos y síntomas

La sobredosis con 4-aminoquinolonas es peligrosa, particularmente en niños, cantidades pequeñas como 1-2 gramos han mostrado ser fatales.

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los síntomas de sobredosis pueden incluir cefalea, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipocalcemia, trastornos del ritmo y de la conducción que incluyen prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, incremento en el ancho del complejo, QRS, bradiarritmias, ritmo nodal, bloqueo atrioventricular; seguidos por paro cardiorrespiratorio súbito potencialmente fatal. Se requiere atención médica inmediata dado que estos efectos podrían aparecer poco después de una sobredosis.

Ha sido reportado por sobredosis:

- Toxicidad cardiovascular, incluida la prolongación de QRS o QTc, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsade de pointes, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco y muerte.
- La hipotensión potencialmente mortal es común.
- La hipopotasemia severa secundaria a un cambio intracelular es común en la toxicidad severa.
- Depresión del sistema nervioso central (SNC), convulsiones, trastornos visuales, ceguera transitoria, y puede ocurrir coma.

Manejo:

El tratamiento es sintomático y debe ser rápido con evacuación inmediata del estómago por emesis (en casa, antes del transporte al hospital), o lavado gástrico hasta que el estómago esté completamente vaciado. Si se introduce carbón activado en polvo fino por la sonda gástrica, después del lavado y dentro de los 30 minutos después de la ingestión de las tabletas, puede inhibir más intestinal absorción del fármaco. Para ser eficaz, la dosis de carbón activado debe ser de al menos cinco veces la dosis estimada de hidroxycloquina ingerida. Las convulsiones, si están presentes, deben ser controlado antes de intentar el lavado gástrico. Si se debe a estimulación cerebral, prudencia puede intentarse la administración de un barbitúrico de acción ultracorta pero, si se debe a anoxia, las convulsiones deben corregirse mediante la administración de oxígeno, respiración artificial o, en estado de shock con hipotensión, por terapia vasopresora. Por la importancia de apoyar respiración, intubación traqueal o traqueotomía, seguida de lavado gástrico, también se ha aconsejado. Las exanguinotransfusiones se han utilizado para reducir el nivel de 4-aminoquirolinas en lasangre.

Se debe considerar la administración de diazepam por vía parenteral ya que los estudios han informo que es beneficioso para revertir la cardiotoxicidad por cloquina.

Un paciente que sobrevive a la fase aguda y está asintomático debe ser observado de

cerca durante al menos 6 horas. Se pueden forzar los líquidos y se puede administrar suficiente cloruro de amonio para algunos días para acidificar la orina para ayudar a promover la excreción urinaria.

Si se presentan síntomas tóxicos graves por sobredosis o sensibilidad, se ha sugerido que cloruro de amonio (8 g diarios en dosis divididas para adultos) tres o cuatro días a la semana administrado durante varios meses después de la interrupción de la terapia, ya que la acidificación de la orina aumenta la excreción renal de los compuestos de 4-aminoquinolina en un 20 a 90 por ciento. Sin embargo, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal y/o acidosis metabólica.

Si el nivel de conciencia se deteriora rápidamente en casos graves intoxicación, considere la intubación antes de los procedimientos de descontaminación gastrointestinal. Monitoree los niveles de potasio en plasma y manejarlos en consecuencia. Hemofiltración, hemodiálisis y la hemoperfusión no son beneficiosas.

3.1.13.2. CLOROQUINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos cloroquina, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

- Cada tableta contiene 250 mg de Cloroquina Fosfato equivalente a Cloroquina base 150 mg
- Cada tableta contiene 242 mg de Cloroquina Fosfato equivalente a Cloroquina base 150 mg
- Cada tableta contiene 136mg de Cloroquina Sulfato equivalente a Cloroquina base 100 mg

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Paludismo, amibiasis extraintestinal , Artritis reumatoidea y Lupus eritematoso.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, a las 4-aminoquinolinas o cualquiera de los excipientes.**

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Retinopatía y restricciones del campo visual.
- Úlcera péptica, neuropatías, discrasias sanguíneas, miastenia gravis.
- Embarazo o período de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto plazo del paludismo).

Advertencias y precauciones:

Trastornos oculares

Se ha reportado retinopatía, maculopatía y degeneración macular con el tratamiento prolongado con cloroquina. Antes de iniciar un tratamiento prolongado, el paciente se debe someter a una exploración oftalmológica para evaluar su agudeza visual, su campo visual central, la visión del color y la oftalmoscopia. Esta exploración debe repetirse, como mínimo, trimestralmente. Los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa y daño renal. Se recomienda realizar el cálculo de la dosis por peso ideal; el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas.

Ante cualquier alteración visual indicativa de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la cloroquina debe ser inmediatamente suspendida y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifeno.

Insuficiencia hepática

Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada pueden requerir, además, un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

El uso de cloroquina en pacientes con insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina sea <30 ml/min, se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. Y en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/min, cloroquina no está recomendada por falta de datos.

Úlcera gastrointestinal

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Debe realizarse un control hematológico antes de iniciar un tratamiento a largo plazo y a intervalos de 2 meses durante el mismo.

Los pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con cloroquina requieren controles médicos regulares.

Las mujeres que tomen cloroquina para la profilaxis del paludismo durante un período largo de tiempo deberían utilizar métodos adecuados de contracepción durante este período y deberían evitar el embarazo durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento de profilaxis.

No debería administrarse cloroquina a niños para la profilaxis a largo plazo del paludismo.

Hipoglicemia

La cloroquina puede causar hipoglicemia severa incluyendo pérdida de conciencia que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con y sin medicamentos hipoglicemiantes orales. Los pacientes tratados con cloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglicemia y los signos clínicos y síntomas asociados. En los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con cloroquina se

deben controlar los niveles de glucosa en sangre y revisar el tratamiento en caso de ser necesario.

Toxicidad cardíaca crónica

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con cloroquina debe ser descontinuada.

Prolongación del intervalo QT

La cloroquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usada con precaución en pacientes que presenten prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como:

- **Enfermedad cardíaca, como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.**
- **Condiciones pro-arritmicas como bradicardia (<50 lpm.)**
- **Antecedentes de arritmias ventriculares.**

- **Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.**
- **Administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.**

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no debe excederse las dosis recomendadas.

Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento y realizarse un electrocardiograma (ECG).

Toxicidad Cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina.

Miocardopatía

En pacientes tratados con cloroquina se han notificado casos de miocardopatía, que han dado lugar a insuficiencia cardíaca, en ocasiones con un desenlace mortal. Si se producen signos y síntomas de miocardopatía durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento.

Si nota palpitaciones o un latido irregular del corazón durante el periodo de tratamiento, debe informar a su médico inmediatamente. El riesgo de problemas del corazón puede aumentar con el aumento de la dosis. Por consiguiente, se debe seguir la dosis recomendada.

Cuando se usa como profilaxis contra la malaria, se deben considerar las directrices oficiales y la información local sobre la prevalencia de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos.

No debería administrarse cloroquina a pacientes con psoriasis ya puede precipitar un ataque severo.

También es necesario tener precaución en pacientes con porfiria. La cloroquina puede precipitar síntomas constitucionales severos y un aumento en la cantidad de porfirinas excretadas en la orina. Esta reacción es especialmente evidente en pacientes con alto consumo de alcohol.

Se recomienda precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDD), ya que puede existir riesgo de hemólisis. En este caso el monitoreo sanguíneo es necesario, ya que puede ocurrir anemia hemolítica.

Efectos del sistema nervioso central

Pueden ocurrir trastornos extrapiramidales agudos con cloroquina. Estas reacciones adversas generalmente se resuelven después del tratamiento, discontinuación y/o tratamiento sintomático. La continuidad del tratamiento debe basarse en el riesgo vs beneficio para el paciente.

Se han notificado casos de comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en pacientes tratados con cloroquina, incluso en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos.

Riesgo carcinogénico potencial

Datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad en animales sólo están disponibles para una especie y este estudio fue negativo. En humanos, existen datos insuficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con cloroquina.

Debilidad Muscular

Todos los pacientes en terapia a largo plazo con cloroquina deben ser interrogados y examinados periódicamente, incluida la prueba de los reflejos de la rodilla y el tobillo, para detectar cualquier evidencia de debilidad. Si se produce debilidad, suspenda el medicamento.

Efectos auditivos

En pacientes con daño auditivo preexistente, la cloroquina debe administrarse con precaución. En caso de defectos en la audición, la cloroquina debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser observado de cerca.

Uso geriátrico

Se sabe que este fármaco se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil controlar la función renal.

Resistencia

La resistencia del *plasmodium falciparum* a la cloroquina está bien documentada. Por lo tanto, los datos epidemiológicos deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento con cloroquina.

Ingestión accidental pediátrica

Se han reportado varias muertes después de la ingestión accidental de cloroquina, a veces en dosis relativamente pequeñas (0,75 g o 1 g de fosfato de cloroquina en un niño de 3 años). Se debe advertir a los pacientes que mantengan este medicamento fuera del

alcance de los niños porque son especialmente sensibles a los compuestos de 4-aminoquinolina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

Los datos sobre consecuencias adversas después de la exposición durante el primer trimestre son particularmente limitados. Por esta razón, el medicamento sólo debería utilizarse durante el embarazo si es absolutamente necesario. La relación beneficio/riesgo debería considerarse cuando se aconseje a mujeres embarazadas, ya que los riesgos del paludismo en el embarazo pueden pesar más que los efectos dañinos de la quimioterapia.

La cloroquina atraviesa la barrera placentaria y puede provocar malformaciones fetales. Por este motivo, este fármaco está contraindicado durante todo el embarazo (Excepción: Paludismo). Ante un diagnóstico de paludismo, se evaluará la relación beneficio/riesgo y se tomará una decisión teniendo en cuenta que la infección palúdica es ya de por sí peligrosa para el feto.

Antes de iniciar el tratamiento con cloroquina, debe descartarse la posibilidad de que haya embarazo (excepción: paludismo). Debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz durante todo el período de tratamiento y durante un mínimo de 3 meses después de finalizado el mismo. Asimismo, en la profilaxis del paludismo con cloroquina a la dosis recomendada, es aconsejable emplear una protección anticonceptiva durante el período que dure la profilaxis y durante los 3 meses siguientes.

Uso durante la lactancia

Un 2-4% de la cloroquina ingerida pasa a la leche materna. Aunque no se conocen casos de lactantes que hayan sufrido efectos nocivos por el consumo de leche con contenido de cloroquina, como precaución deberá interrumpirse la lactancia materna durante la administración de este fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como consecuencia de los efectos secundarios de la cloroquina sobre el sistema nervioso central (cefalea, mareo, somnolencia, estados de confusión), la capacidad de conducir y utilizar máquinas puede verse deteriorada debido a trastornos de la acomodación y teicopsia. Ello es especialmente importante al inicio del tratamiento, así como durante la administración del fármaco en combinación con alcohol o sedantes.

Posología:

Profilaxis antipalúdica:

Acta No. 09 de 2023 SEMNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cloroquina puede usarse para prevenir infecciones por *P. vivax*.

Adultos:

La dosis inicial es de 310 mg de cloroquina base (2 tabletas) una semana antes de entrar en la zona palúdica, o, si se inicia el tratamiento al emprender el viaje, 4 tabletas administradas en dos dosis iguales separadas por un intervalo de 6 horas.

La dosis de mantenimiento es de 310 mg de cloroquina base (2 tabletas) a la semana, tomados exactamente el mismo día de la semana y no deberá tomarse durante más de 6 años. La profilaxis deberá continuarse con un medicamento que no contenga cloroquina.

Población pediátrica:

Como dosis inicial se utilizan 5 mg de cloroquina base por kg de peso corporal una semana antes de emprender el viaje, o, si se inicia el tratamiento al emprender el viaje, 10 mg de cloroquina base por kg divididos en 2 dosis iguales separadas por un intervalo de 6 horas.

La dosis de mantenimiento es de 5 mg de cloroquina base por kg de peso corporal a la semana, tomados exactamente el mismo día de la semana.

Tratamiento de la malaria

- Tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. vivax*

A diferencia de la malaria por *P. falciparum*, el *P. vivax* continua altamente sensible a la cloroquina y por lo tanto este sigue siendo el medicamento de elección, sin embargo, ya ha sido documentada la resistencia en algunas partes del mundo. Para obtener la cura radical, las recaídas deben ser prevenidas usando cloroquina junto con primaquina.

Tabla 1. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada

Medicamento	Dosis Adultos	Dosis Pediatra
Cloroquina fosfato tabletas 250 mg contenido de base 150 mg	25 mg base/Kg de peso corporal: 10mg/Kg inicial, seguida de 10 mg/kg en el segundo día y 5 mg/kg en el tercer día.	En los niños se utiliza la dosis oral correspondiente a su peso corporal.

Tabla 2. Esquema de tratamiento de la malaria por *P. vivax* no complicada. Número de tabletas de cloroquina x 150 mg (base) a administrar según peso corporal y edad

Edad/Peso	Número de tabletas por día		
	Día 1	Día 2	Día 3

< 4 meses 5 - < 6 kg	1/4	1/4	1/4
4 a 8 meses 6 - < 9 kg	1/2	1/2	1/4
9 a 19 meses 9 - < 12 kg	1/2	1/2	1/2
20 meses a 4 años 12 - < 19 kg	1	1	1/2
5 a 6 años 19 - < 23 kg	1	1	1
7 a 11 años 23 - < 39 kg	2	2	1
12 a 13 años 39 - < 50 kg	3	3	2
14 años o más 50 kg o más	4	4	2

- Manejo de recrudescencias y recaídas en malaria por *P. vivax*

Las recrudescencias (una limpieza incompleta de la parasitemia) en *P. vivax* son raras en nuestro medio (porque las cepas siguen siendo muy sensibles a la cloroquina), pero pueden ocurrir, especialmente por problemas de absorción, mala dispensación (niños) o falta de adherencia al esquema prescrito.

En caso de ocurrir se esperaría que sean tardías, entre el día 21 o 28 del inicio del tratamiento, pero podrían ocurrir antes, especialmente si el tratamiento se ha tomado incorrectamente. Ante esta situación debe indagarse sobre cómo fue la adherencia al tratamiento y la ocurrencia de vómitos en los primeros 30 minutos posteriores a alguna de las dosis.

Deberá revisarse si la dosificación estuvo acorde con el peso y deberá descartarse también que no se trate de un error de diagnóstico ante una malaria mixta o en una malaria por *P.falciparum*. Confirmado el diagnóstico de persistencia de formas asexuales de *P. vivax* y con la sospecha de una ingesta inadecuada, lo indicado es repetir la cloroquina (25 mg/kg dosis total en tres días) (Tabla 1 y 2) y realizar un seguimiento cuidadoso de la respuesta terapéutica con controles los días 3, 7, 14, 21 y 28 post tratamiento. Artemeter+lumefantrine en la misma dosis que en *P. falciparum* puede usarse como alternativa y como opción en un caso donde se considere que la dosificación de cloroquina no fue adecuada. En estos casos (recurrencia posterior al día 16) se recomienda también repetir la primaquina a una dosis de 0,25 mg/kg/día por 14 días.

Ante la presencia de una recaída (que en áreas endémicas será imposible de diferenciar de una reinfección), lo indicado es realizar el tratamiento completo de cloroquina (25

mg/kg dosis total en tres días) y repetir el tratamiento con primaquina en la misma dosificación que el episodio inicial.

En caso de una segunda o tercera recaída deberá prescribirse la cloroquina en la misma dosis y la primaquina al doble de la dosis.

- Tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. malariae* y *P. ovale*

Las infecciones por *P. malariae* y *P. ovale* no son frecuentes en Colombia. Casos autóctonos por *P. malariae* se notifican en números bajos y se considera que no hay transmisión por *P. ovale* en el país. La resistencia de *P. ovale* y *P. malariae* a los antimaláricos no está bien caracterizada y a nivel mundial se considera que las infecciones por estos parásitos son en general sensibles a la cloroquina. La dosificación de la cloroquina en estas dos situaciones es la misma que la usada en el tratamiento de la malaria por *P. vivax* (Tabla 1). *P. ovale* puede presentar recaídas, al igual que *P. vivax*, por eso en caso de un diagnóstico de infección por *P. ovale* (raro en nuestro medio) la cloroquina debe ir acompañada de primaquina a 0.25 mg/kg/día por 14 días. Para el tratamiento de malaria por *P. malariae* no se requiere administrar primaquina.

Amebiasis extraintestinal

Adultos: 465 mg de cloroquina base (3 tabletas al día durante la primera semana, seguidos de 310 mg de cloroquina base (2 tabletas) al día en la segunda semana y 155 mg de cloroquina base (1 tableta) al día en la tercera semana.

Población pediátrica: 10 mg de cloroquina base por kg de peso durante 2 días, seguido 5 mg de cloroquina base por kg de peso durante 14 a 28 días.

Hepatitis amebiana

Adultos: 1g diario durante dos días seguido de 250 mg dos veces al día durante dos a tres semanas.

Lupus eritematoso

Adultos: 250 mg dos veces al día durante una o dos semanas seguida de una dosis de mantenimiento de 250 mg al día.

Artritis reumatoidea

Adultos: La dosis habitual es de 250 mg al día.

Dado el riesgo de aparición de retinopatía en el transcurso de un tratamiento a largo plazo, la dosis diaria no debe superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg de peso corporal, equivalentes a una dosis de 1 tableta al día. Los resultados del tratamiento no pueden

evaluarse hasta transcurridos un mínimo de 4-12 semanas. Si no hay mejoría alguna en un plazo de 6 meses, debe suspenderse el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada: No hay recomendaciones de dosis especiales, pero puede ser aconsejable controlar a los pacientes de edad avanzada para que la dosis pueda determinarse individualmente.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: se debe tener precaución al administrar fosfato de cloroquina a pacientes con enfermedad renal o hepática.

Duración del tratamiento

Según las recomendaciones de la OMS, la dosis total acumulada en el adulto no debe superar los 100 g de cloroquina base.

Vía de Administración

Las tabletas deben ingerirse enteras, con un poco de agua después de las principales comidas.

Interacciones:

Antiácidos y caolín

La administración concomitante de cloroquina con antiácidos que contengan magnesio o caolín puede resultar en una absorción reducida de la cloroquina. Por lo tanto, la cloroquina debe ser administrada al menos dos horas aparte de antiácidos o caolín.

Cimetidina

El uso concomitante de cimetidina o cloroquina puede resultar en una vida media aumentada y una depuración disminuida de la cloroquina. Debe evitarse el uso concomitante de cimetidina.

Insulina y fármacos hipoglicemiantes

Dado que la cloroquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglicemiante, puede ser necesaria una disminución de las dosis de insulina u otros fármacos hipoglicemiantes.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

La cloroquina prolonga el intervalo QT y no debe ser administrada con otros medicamentos que tienen el potencial de inducir arritmias cardiacas, incluyendo la halofantrina. Adicionalmente, puede existir un riesgo aumentado de inducir arritmias ventriculares si la cloroquina es administrada concomitantemente con otros medicamentos arritmogénicos, como amiodarona y moxifloxacino.

Fármacos arritmogénicos

Puede haber un mayor riesgo de inducir arritmias ventriculares si la cloroquina se utiliza concomitantemente con otros fármacos arritmogénicos, como la amiodarona o moxifloxacina.

Ampicilina

En un estudio de voluntarios sanos, la cloroquina redujo significativamente la biodisponibilidad de la ampicilina. Un intervalo de al menos dos horas entre la toma de ampicilina y se debe observar la cloroquina.

Ciclosporina

Se han presentado reportes de casos aislados de aumento de los niveles plasmáticos de ciclosporina cuando se administra concomitantemente con cloroquina. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia del nivel de ciclosporina sérica. Se recomienda y, si es necesario, suspender la cloroquina.

Mefloquina

La administración conjunta de cloroquina y mefloquina puede aumentar el riesgo de convulsiones, la actividad de medicamentos antiepilépticos podría ser alterada si son coadministrados con cloroquina.

Las concentraciones en sangre de cloroquina y desetilcloroquina (el principal metabolito de cloroquina, que también tiene propiedades antipalúdicas) se asociaron negativamente con el registro de títulos de anticuerpos.

La cloroquina tomada en la dosis recomendada para la profilaxis de la malaria puede reducir la respuesta de anticuerpos a la inmunización primaria con la vacuna de células diploides humanas intradérmicas.

Praziquantel

En un estudio de interacción de dosis única, se ha reportado que cloroquina disminuye la biodisponibilidad de praziquantel.

Tamoxifeno

Uso concomitante de cloroquina con medicamentos que se sabe que inducen toxicidad retiniana como ya que no se recomienda el tamoxifeno.

Vacuna antirrábica

Se ha descrito que cloroquina reduce la respuesta de los anticuerpos a la vacuna antirrábica de células diploide humanas (HDCV).

Agalsidasa

Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad de la alfa-galactosidasa intracelular. Por lo tanto, cloroquina no debe administrarse de forma concomitante con agalsidasa.

Metronidazol

Se ha observado una reacción distónica aguda tras la administración simultánea de cloroquina y metronidazol.

Penicilamina

El uso concomitante con penicilamina puede aumentar el potencial de efectos adversos renales y hematológicos graves asociados a penicilamina, así como reacciones cutáneas.

Reacciones Adversas

Sistema de clasificación de órganos	Efecto indeseable y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raro: Agranulocitosis Trombocitopenia Pancitopenia Muy Raro: Eosinofilia Metahemoglobinemia No conocida: Insuficiencia de médula ósea Anemia aplásica Neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	No conocida: Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas, incluida urticaria, angioedema y vasculitis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente: Pérdida de apetito Raro: Exacerbación de la porfiria, porfiria No conocida: Hipoglucemia
Desórdenes psiquiátricos	Raro: Alucinaciones No conocida: Trastorno psicótico que incluye ansiedad Cambio de personalidad Insomnio Confusión

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	<p>Poco Frecuente: Estados de confusión Mareo Dolor de cabeza Trastornos del sueño Disestesia Somnolencia No conocida: Convulsión Defectos del campo visual Neuromiopatía Trastornos extrapiramidales agudos (como distonía, discinesia, protrusión de la lengua, tortícolis)</p>
Trastornos oculares	<p>Frecuentes: Opacidad corneal y depósitos pigmentados. Alteraciones visuales Defectos maculares de la visión del color. Poco frecuente: Pasajero: Trastornos de acomodación Raro: Retinopatía Perdida del campo visual Escotomas parpadeantes Desconocidos Pigmentación Ceguera Visión borrosa Diplopía</p>
Trastornos del oído y del laberinto.	<p>Raro: Perdida de la audición Tinnitus Sordera neurosensorial</p>
Trastornos cardíacos	<p>Raro: Miocardiopatía No conocida Bloqueo auriculoventricular QT prolongación</p>
Trastornos vasculares	<p>No conocidos: Hipotensión</p>
Respiratorio, torácico y mediastínico	<p>Desconocido:</p>

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa
Desórdenes gastrointestinales	Frecuente: Trastorno gastrointestinal Náusea Vómitos Diarrea Dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Raro: Cambios en la función hepática, que incluyen Hepatitis y función hepática anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro: Alopecia Precipitación de psoriasis Trastorno de pigmentación * del pelo (Desvanecimiento o sanas) Reacciones de fotosensibilidad Prurito Trastornos pigmentarios de la piel Erupción cutánea No conocida: Piel macular, urticaria y purpúrica erupciones Eritema multiforme Reacción farmacológica con eosinofilia y síndrome de síntomas sistémicos (DRESS) Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) Necrólisis epidérmica tóxica (TEN) Queratosis liquenoide Dermatitis exfoliativa Exantematoso agudo genérico pustulosis (AGEP)
Tejido musculoesquelético y conectivo	Raro: Síndrome miasténico Miopatía No conocida: Investigaciones desconocidas Cambio de electrocardiograma **
Trastornos renales y urinarios	Muy raro: Fosfolipidosis (Muy raramente se ha observado fosfolipidosis reversible, una excesiva acumulación intracelular de fosfolípidos,

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	incluyendo fosfolipidosis renal con empeoramiento de la función renal, durante el tratamiento crónico con cloroquina)
--	--

Sobredosis

Signos y síntomas

La cloroquina se absorbe muy rápida y completamente después de la ingestión. Las dosis tóxicas de cloroquina pueden ser fatales. Tan solo 1 g puede ser fatal en los niños. Síntomas tóxicos puede ocurrir en minutos. Los síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor de cabeza, somnolencia, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, trastornos del ritmo y de la conducción, incluida la prolongación del intervalo QT, torsades de pointes, ventrículo taquicardia y fibrilación ventricular, seguidas de síntomas respiratorios y paro cardiaco. Se requiere atención médica inmediata, ya que estos efectos pueden aparecer poco después la sobredosis.

También se han notificado casos de trastornos extrapiramidales en el contexto de sobredosis de cloroquina.

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y debe ser rápido con evacuación inmediata del estómago por emesis o lavado gástrico seguido de tratamiento con carbón activado.

La sobredosis con cloroquina es una emergencia potencialmente mortal y debe ser manejada con cardio-respiratorio y soporte hemodinámico, monitoreo de potasio junto con manejo de arritmias y convulsiones, según sea necesario. Un paciente que sobrevive a la fase aguda y está asintomático debe ser observado de cerca hasta que se resuelvan todas las características clínicas de toxicidad.

Siendo las 16:00 del 1 de Agosto de 2023, se da por terminada la sesión

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB 28 de junio de 2023
sesiones ordinarias 4-7 y 10 de julio de 2023

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ
MARTÍNEZ
Miembro SEMNNIMB 28 de Junio

MARÍA TERESA TRIANA TRIANA
Miembro SEMNNIMB
31 de julio y 1 de agosto de 2023

YENNY MARCELA SUAREZ
GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
4- 7 y 10 de julio de 2023
31 de julio y 1 de agosto de 2023

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

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