



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 11 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 8, 9, 10 y 11 DE JUNIO DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 25 y 26 DE JUNIO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE 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)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Kelly Johana Ospina Velásquez
Andrey Forero Espinosa
Karen Tatiana Sierra Sánchez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Gicel Karina López González
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 PIFELTRO® 100mg TABLETAS

Expediente : 20155433
Radicado : 20181252420 / 20191110495 / 20201004953
Fecha : 13/01/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:
Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Pifeltro® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Contraindicaciones:
Pifeltro® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de Pifeltro®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:
Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar Pifeltro® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos

Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento

La evaluación de seguridad de Pifeltro® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 96 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales,

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de Pifeltro® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de Pifeltro® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron la combinación doravirina/lamivudina/tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 96, 2% en el grupo de la combinación DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en ≥2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	Combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales				
Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso				
Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos				
Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel				
Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con Pifeltro® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o la combinación DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro		Pifeltro® +2 NRTIs	DRV+r	Combinación DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF

de aboratorio (Unidad)	Límite	Una vez al día	+2 NRTIs Una vez al día	Una vez al día	Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Grado 3-4					
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Creatina cinasa (I)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 96 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Cambios de la línea base a la semana 96 son similares a los observados en la semana 48.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (Pifeltro® - DRV+r y la combinación DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	Pifeltro® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: Pifeltro® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: la combinación DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).				
* Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.				
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con la combinación DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados. A la semana 96, la prevalencia de los eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en Delstrigo y 59% en el grupo EFV/FTC/TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	La combinación DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia de tratamientos (Combinación DOR/3TC/TDF -EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)*	Valor de P de 2 Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps [†]
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps [†]
*Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos

La seguridad de la combinación DOR/3TC/TDF, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a la combinación DOR/3TC/TDF en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	Combinación DOR/3TC/TDF (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (Combinación DOR/3TC/TDF n = 26 y PI + ritonavir n = 13). Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (Combinación DOR/3TC/TDF n = 4 y PI + ritonavir n = 2). * El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001. † No especificado previamente para la prueba de hipótesis.					

Interacciones:
Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de Pifeltro® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con Pifeltro®, pero no es exhaustiva.

Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
Agentes antivirales para VIH		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de Pifeltro® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).
ritonavir†- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir) elvitegravir potenciado por ritonavir	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.
PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir) elvitegravir potenciado por cobicistat	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.
PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ doravirina ↔ PIs no potenciados	El uso concomitante de Pifeltro® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de dosis cuando Pifeltro® se coadministra con PIs no potenciados.
Antimicrobacterianos		

rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de Pifeltro® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).
Agentes Antifúngicos Azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifún- gicos azólicos	El uso concomitante de Pifeltro® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de Pifeltro® (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando Pifeltro® se coadministra con agentes antifúngicos azólicos.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre Pifeltro® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. †La interacción se evaluó solo con ritonavir. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas. PIs = Inhibidores de proteasa		

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con Pifeltro®

Las interacciones farmacológicas con Pifeltro® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando Pifeltro se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

Pifeltro® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de Pifeltro® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de Pifeltro®, el paciente debe tomar Pifeltro® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.



Pacientes Pediátricos

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

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la Pifeltro® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a Pifeltro® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a Pifeltro® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Coadministración con Rifabutina

Si Pifeltro® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de Pifeltro® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2019056456, en el sentido de:

- Revoque parcialmente la Resolución 2019056456, notificada personalmente el 16 de diciembre de 2019, por medio de la cual se aprobó la evaluación farmacológica para Pifeltro (Doravirina) tabletas recubiertas, y se negó la declaración de nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002 para Doravirina, y en su lugar se apruebe la declaración de nueva entidad química de Doravirina bajo el Decreto 2085 de 2002.
- De conformidad con lo establecido en el artículo 80 del CPACA, y en la resolución 2017030958 de 2017 "por la cual se expide el reglamento interno de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora" solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa entidad a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.
- Con el ánimo de garantizar que todos los puntos planteados sean resueltos de manera completa y objetiva, solicito que el presente recurso sea resuelto en acompañamiento de las áreas jurídicas de la Dirección de Medicamentos y de la Oficina Asesora Jurídica del INVIMA.
- En virtud de los principios generales de *non reformatio in peius* y de debido proceso, que se mantenga intacta la aprobación de la evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., en el sentido de no recomendar la declaración de nueva entidad química y frente a lo argumentado por el interesado, se permite aclarar:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El espíritu de la norma es proteger la investigación novedosa, entendiendo “novedoso” como un cambio que significa avances en los paradigmas que tienen que ver con el desarrollo de nuevos mecanismos de acción, nuevos grupos químicos y mejoras en los resultados de seguridad y eficacia.

La Sala interpreta que la protección se concede teniendo en consideración de manera integral novedad, esfuerzo considerable e información no divulgada, de acuerdo al estado del arte. En este sentido, innovaciones que implican nuevos grupos químicos y blancos de acción merecen un estímulo distinto a aquellos que pueden ser nuevas moléculas, pero dirigidas a mecanismos de acción y blancos ya conocidos. La Sala entiende que el estímulo adicional que otorga el Decreto 2085 por medio de la protección de datos de prueba, está orientado a aquellos que son novedosos en sus mecanismos de acción y grupo farmacológico.

La Sala interpreta que el Decreto 2085 protege desarrollos paralelos de principio activos que tienen similar mecanismo de acción, grupo farmacóforo y seguridad y eficacia similares al incluir en el artículo 3° una ventana de protección y en el artículo 4°, literal b limitar dicha protección para excluir a aquellos desarrollos que sean posteriores a dicha ventana.

De la misma manera, la Sala aclara que:

1. Con respecto a la interpretación del alcance de la protección del Decreto 2085 de 2002, la Sala ratifica que el producto de la referencia es un producto similar a otros de mecanismo de acción, efectividad y mecanismo de acción ya conocidos en Colombia y cuya protección de datos se encuentra expirada.

En tal sentido, el concepto no viola el principio del Decreto 2085, todo lo contrario, se acoge a su sentido, puesto que en el parágrafo 1 del Artículo 1 que establece

“PARÁGRAFO. No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.” (subrayas fuera del texto).

Por cuanto la Sala considera que, si bien es una molécula diferente, mantiene el mecanismo de acción, conserva el grupo farmacóforo y tiene eficacia y seguridad similares, por tanto, es adecuado interpretar que las diferencias con respecto a las moléculas ya conocidas son esencialmente de tipo farmacocinético.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que, aun reconociendo la existencia de diferencias estructurales, a la luz del artículo 4, literal b, no procede la protección de datos, puesto que el periodo de vigencia de protección de datos de moléculas similares (etravirina y rilpivirina) se encuentra expirado.

2. La Sala considera que con la recomendación de la negación de datos al producto de la referencia no ha violado el debido proceso como argumenta el interesado, dado que, una vez surtidos los trámites legales destinados para este fin y revisada con atención la información y alegatos aportados a la luz del Decreto 2085, no encontró méritos para conceder dicha protección.

3. La Sala considera que etravirina, rilpavirina y doravirina son moléculas con diferencias estructurales que comparten un mecanismo de acción, grupo farmacóforo y similar eficacia y seguridad, por tanto, a la luz del Decreto 2085 son fármacos similares.



En cuanto al argumento que “Al conceder protección de datos a los otros inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (Etravirina y Rilpivirina) y no a Doravirina, violó el principio de igualdad”, la Sala considera que no se viola el principio de igualdad al negar la protección de datos a doravirina, habiendo concedido protección a etravirina y rilpivirina. El artículo 3 del Decreto 2085, concede 5 años de protección para las solicitudes presentadas al tercer año de vigencia del Decreto y el artículo 4, literal b del decreto 2085 de 2002, establece que la protección no aplica cuando la solicitud de registro es de una sustancia similar a otra ya autorizada cuyo periodo de protección haya expirado. Etravirina fue el primero fármaco de este grupo que solicitó protección de datos, la cual fue concedida mediante Resolución No. 2008034331 de 27 de noviembre de 2008 y a rilpivirina, el 6 de septiembre de 2013, mediante la Resolución No. 2013026514, por tanto, a rilpavirina no le aplica el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002 como base para negar la protección de datos. Es claro que para doravirina sí aplica el literal b del artículo 4 del Decreto 2085 y por tanto es correcto negar la protección de datos.

**3.1.1.2. DIVALSYN ® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIVALSYN ® 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20177611 / 20177607
Radicado : 20201041460 / 20201041444
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Vandetanib
Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Vandetanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer medular de tiroides (CMT) agresivo ó sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Síndrome del QTc largo congénito.
- Pacientes con un intervalo QTc por encima de 480 ms.
- El uso concomitante de Vandetanib con los siguientes medicamentos que se sabe que prolongan también el intervalo QTc y/o inducen “Torsades de pointes”: arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, antiarrítmicos Clase IA y III.
- Lactancia

Precauciones y advertencias:

Prolongación QT y Torsades de Pointes

VANDETANIB puede prolongar el intervalo QT de manera dependiente de la concentración. Se han producido torsades de pointes, taquicardia ventricular y muertes súbitas en pacientes tratados con Vandetanib.

No comience el tratamiento con Vandetanib en pacientes cuyo intervalo QTcF sea superior a 450 ms.

No administre Vandetanib a pacientes con antecedentes de Torsades de pointes, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca no compensada.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VANDETANIB no se ha estudiado en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente.

La exposición a Vandetanib aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Reduzca la dosis inicial a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y controle el intervalo QT con frecuencia.

Obtenga un ECG y niveles de potasio, calcio, magnesio y TSH al inicio del estudio, 2–4 semanas y 8–12 semanas después de comenzar el tratamiento con Vandetanib, y cada 3 meses a partir de entonces. Monitoree los electrolitos y los ECG con mayor frecuencia en pacientes con diarrea. Después de cualquier reducción de la dosis por la prolongación del intervalo QT o cualquier interrupción de la dosis superior a 2 semanas, realice evaluaciones del intervalo QT como se describió anteriormente. Mantenga los niveles séricos de potasio de 4 mEq / L o más (dentro del rango normal) y mantenga los niveles séricos de magnesio y calcio dentro de los rangos normales para reducir el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Evite usar Vandetanib con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Si tales medicamentos se administran a pacientes que ya reciben Vandetanib y no existe una terapia alternativa, realice un monitoreo ECG del intervalo QT con mayor frecuencia.

Suspenda Vandetanib en pacientes que desarrollen un QTcF mayor de 500 ms hasta que el QTcF regrese a menos de 450 ms. La dosificación de Vandetanib se puede reanudar a una dosis reducida.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca, incluidas las muertes, se produjo en pacientes tratados con Vandetanib. Controle los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Considere la suspensión de Vandetanib en pacientes con insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede no ser reversible al suspender Vandetanib.

Hipertensión

Se ha producido hipertensión, incluida crisis hipertensiva, en pacientes tratados con Vandetanib. Monitorear a todos los pacientes por hipertensión. Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el medicamento. Si no se puede controlar la hipertensión, no reanude Vandetanib.

Enfermedad pulmonar intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o la neumonitis, incluidas las muertes, se han producido en pacientes tratados con Vandetanib. Considere un diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios no específicos. Interrumpa Vandetanib para síntomas pulmonares agudos o que empeoran. Suspenda Vandetanib si se confirma EPI.

Eventos cerebrovasculares isquémicos

Los eventos cerebrovasculares isquémicos, incluidas las muertes, ocurrieron en pacientes tratados con Vandetanib. En el estudio aleatorizado de cáncer medular de tiroides (CMT), los eventos cerebrovasculares isquémicos ocurrieron con mayor frecuencia con Vandetanib en comparación con placebo (1.3% en comparación con 0%). No se ha estudiado la seguridad de la reanudación de la terapia con Vandetanib después de la resolución de un evento cerebrovascular isquémico. Suspenda Vandetanib en pacientes que experimenten un evento cerebrovascular isquémico severo.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Vandetanib se han producido reacciones cutáneas graves, a veces fatales, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson. Suspenda permanentemente Vandetanib por reacciones cutáneas graves y remita al paciente para una evaluación médica urgente. Es posible que se requieran terapias sistémicas como los corticosteroides. Las reacciones de fotosensibilidad pueden ocurrir durante el tratamiento con Vandetanib y hasta 4 meses después de la interrupción del tratamiento.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia

Se produjeron eventos hemorrágicos graves, incluidas muertes, en pacientes tratados con Vandetanib. No administre Vandetanib a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis de $\geq 1 / 2$ cucharadita de sangre roja. Suspenda Vandetanib en pacientes con hemorragia severa.

Diarrea

Se produjo diarrea de grado 3 o mayor en el 11% de los pacientes que recibieron Vandetanib en el estudio aleatorizado de MTC. Si se produce diarrea, controle cuidadosamente los electrolitos séricos y los ECG para reducir el riesgo y permitir la detección temprana de la prolongación del intervalo QT resultante de la deshidratación. Interrumpa Vandetanib para la diarrea severa. Tras la mejora, reanude Vandetanib a una dosis reducida.

Hipotiroidismo

En el estudio aleatorizado de CANCER MEDULAR DE TIROIDES (MTC) en el que el 90% de los pacientes incluidos tenían tiroidectomía previa, se requirió una mayor dosis de terapia de reemplazo tiroideo en el 49% de los pacientes tratados con Vandetanib en comparación con el 17% de los pacientes tratados con placebo. Obtenga la hormona estimulante de la tiroides (TSH) al inicio del estudio, a las 2-4 semanas y 8-12 semanas después de comenzar el tratamiento con Vandetanib, y cada 3 meses a partir de entonces. Si aparecen signos o síntomas de hipotiroidismo, examine los niveles de hormona tiroidea y ajuste la terapia de reemplazo de tiroides en consecuencia.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS), un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado por una resonancia magnética del cerebro, se ha producido en pacientes tratados con Vandetanib. Considere este síndrome en cualquier paciente que presente convulsiones, dolor de cabeza, trastornos visuales, confusión o alteración de la función mental. En estudios clínicos, tres de cuatro pacientes que desarrollaron RPLS mientras tomaban Vandetanib también tenían hipertensión. Suspenda el tratamiento con Vandetanib en pacientes con RPLS.

Interacciones con medicamentos

Evite la administración de Vandetanib con medicamentos antiarrítmicos (incluidos, entre otros, amiodarona, disopiramida procaïnámica, sotalol, dofetilida) y otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (incluidos, entre otros, cloroquina, claritromicina, dolasetrón, granisetrón, haloperidol, metadona, moxifloxacina y pimozida)

Insuficiencia renal

La exposición a Vandetanib aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Reduzca la dosis inicial a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y controle de cerca el intervalo QT. No hay información disponible para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis.

Deterioro hepático

No se recomienda el uso de Vandetanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia

Toxicidad embrio-fetal

Según su mecanismo de acción, Vandetanib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En ratas, el Vandetanib fue malformaciones fetales embriotóxicas, fetotóxicas e inducidas en exposiciones equivalentes o inferiores a las esperadas a la dosis clínica de 300 mg y tuvo efectos adversos sobre la fertilidad femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo postnatal de las crías.



Informe a las mujeres sobre el peligro potencial para el feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Vandetanib y durante al menos 4 meses después de la última dosis

Administración y Posología:

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de CMT y en el empleo de medicamentos antineoplásicos, así como con experiencia en la evaluación del electrocardiograma (ECG).

Sólo se permite una entrega por prescripción. Se requiere una nueva prescripción para una entrega posterior.

Si se olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si hay menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar una dosis olvidada.

Posología para Cáncer Medular de Tiroides en pacientes adultos:

La dosis recomendada es 300 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

Ajustes de dosis en pacientes adultos con Cáncer Medular de Tiroides.

Se debe evaluar cuidadosamente el intervalo QTc antes del inicio del tratamiento. En el caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la dosis con Vandetanib debe interrumpirse al menos temporalmente y reanudarse a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1. La dosis diaria de 300 mg puede reducirse a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg), y después a 100 mg si fuese necesario. El paciente debe ser monitorizado apropiadamente. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas incluyendo una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente.

El paciente se debe controlar de forma adecuada. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas que incluyen una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente

Duración

Vandetanib se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que los beneficios de la continuación del tratamiento no compensen los riesgos, teniendo en cuenta de esta manera la gravedad de los efectos adversos en relación con el grado de estabilización clínica del estado del tumor.

Poblaciones especiales de pacientes

Mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante cuatro meses después de la última dosis.

Embarazo.

Los datos sobre el uso de Vandetanib durante el embarazo son limitados. Tal como se espera de sus acciones farmacológicas, Vandetanib ha mostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción de las hembras en ratas. Si se emplea Vandetanib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada sobre la posibilidad de anormalidades fetales o pérdida del embarazo. Sólo se debe continuar el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre sobrepasa el riesgo para el feto.

Lactancia.

No hay datos sobre el uso de Vandetanib en mujeres en periodo de lactancia. Vandetanib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas y se encontraron en el plasma de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

las crías tras su administración a las ratas en periodo de lactancia. La lactancia está contraindicada mientras se esté recibiendo terapia de Vandetanib.

Fertilidad.

En ratas, Vandetanib no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos pero alteró la fertilidad en hembras. No se conocen los efectos sobre la reproducción en pacientes pediátricos tratados con Vandetanib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han realizado estudios que establezcan los efectos de Vandetanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado fatiga y visión borrosa y aquellos pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas

Sobredosis

Sobredosis No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con Vandetanib y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En estudios con voluntarios sanos y en pacientes a dosis múltiples y por encima de 300 mg, se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, como erupción cutánea, diarrea e hipertensión. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de prolongación del QTc y “Torsades de pointes”. En ensayos clínicos no se han utilizado dosis de Vandetanib superiores a 150 mg/m2 en pacientes pediátricos. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse de forma adecuada la diarrea grave. En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir la administración adicional de dosis, y se deben tomar medidas adecuadas para asegurar que no ha tenido lugar un acontecimiento adverso, por ejemplo, un ECG en las 24 horas para determinar una prolongación del QTc. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis pueden prolongarse debido a la larga semivida de Vandetanib

Reacciones adversas:

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron Vandetanib como tratamiento para el CMT, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Su frecuencia se presenta en la Tabla 2, reacciones adversas empleando la “Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS III), enumeradas por el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) de MedDRA y en el nivel de término preferido, y luego por la clasificación de frecuencia. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10.000$) y no 11 conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Esta sección sólo incluye datos derivados de ensayos completados donde se conoce la exposición del paciente.

Reacciones adversas y sistema de clasificación de órganos			
Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	Neumonía, sepsis, gripe, cistitis, sinusitis, laringitis, foliculitis, forúnculo, infección fúngica, pielonefritis	Apendicitis, infección estafilocócica, diverticulitis, celulitis, absceso de la pared abdominal
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, hipocalcemia	Hipopotasemia, hipercalcemia, hiperglucemia, deshidratación, hiponatremia	Malnutrición
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, depression	Ansiedad	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia, disestesia, mareo	Temblor, letargia, pérdida de conciencia, desórdenes del equilibrio, disgeusia	Convulsión, clonus, edema cerebral
Trastornos oculares	Visión borrosa, cambio estructural de la córnea (incluyendo depósitos corneales y opacidad corneal)	Alteración visual, visión de halo, fotopsia, glaucoma, conjuntivitis, ojo seco, queratopatía	Catarata, trastornos de la acomodación
Trastornos cardiacos	Prolongación del intervalo QTc del ECG (*) (**)		Insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, trastornos de la frecuencia y ritmo, trastornos de la conducción cardiaca, arritmia ventricular y parada cardiaca
Trastornos vasculares	Hipertensión	Crisis hipertensiva, enfermedades cerebrovasculares isquémicas	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, hemoptisis, neumonitis	Insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, dispepsia	Colitis, sequedad de boca, estomatitis, disfagia, estreñimiento, gastritis, hemorragia gastrointestinal	Pancreatitis, peritonitis, íleo, perforación intestinal, incontinencia fecal
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, erupción y otras reacciones cutáneas (incluyendo acné, sequedad cutánea, dermatitis, prurito), trastornos en las uñas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatitis bullosa
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, nefrolitiasis	Disuria, hematuria, insuficiencia renal, polaquiuria, urgencia miccional	Cromaturia, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, dolor, edema	Pirexia	Problemas de cicatrización
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc del ECG	Incremento de la ALT y AST séricas, disminución de peso, incremento de la creatinina en sangre	Incremento de la hemoglobina, incremento de la amilasa sérica

* 13,4% de los pacientes de Vandetanib tuvieron QTc (de Bazett) ≥ 500 ms comparado con 1,0% de los pacientes de placebo. La prolongación del QTcF fue > 20 ms en más del 91% de los pacientes, > 60 ms en el 35%, > 100 ms en el 1,7%. El ocho por ciento de los pacientes tuvieron una reducción de dosis debido a la prolongación del QTc.

** incluyendo dos muertes en pacientes con QTc > 550 ms (una debida a sepsis y una debida a insuficiencia cardiaca).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En pacientes tratados con Vandetanib en monoterapia, han tenido lugar acontecimientos tales como “Torsades de pointes”, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) y SEPR



(sobrevida libre de progresión (SLP). Es de esperar que éstas fueran reacciones adversas poco frecuentes en pacientes que reciben Vandetanib para el CMT.

Acontecimientos oculares como visión borrosa, son frecuentes en pacientes que recibieron Vandetanib para el CMT. Exámenes programados con lámpara de hendidura han puesto de manifiesto opacidades corneales (queratopatías en vórtex) en pacientes tratados; sin embargo, no se requieren exámenes de rutina con esta lámpara de hendidura en pacientes que reciben Vandetanib.

A varias duraciones de exposición, la mediana de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con Vandetanib aumentó en 0,5-1,5 g/dl comparado con el momento inicial.

Interacciones:

El Efecto de Vandetanib sobre otros medicamentos En sujetos sanos, la exposición a midazolam (sustrato del CYP3A4) no se vio afectada cuando se administró junto con una dosis única de 800 mg de Vandetanib.

Vandetanib es un inhibidor del transportador 2 de catión orgánico (OCT2). En sujetos sanos con OCT2 no mutado, el AUC(0-t) y la Cmax para metformina (sustrato del OCT2) aumentaron un 74% y 50% respectivamente y el CLR de metformina decreció un 52% cuando se administró junto con Vandetanib. En los pacientes que reciben de manera concomitante metformina y Vandetanib, se recomienda un seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, ya que tales pacientes pueden requerir una dosis menor de metformina.

En sujetos sanos, el AUC(0-t) y la Cmax de digoxina (sustrato de la P-gp) aumentaron un 23% y 29% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente, debido a la inhibición de la P-gp por Vandetanib. Además, el efecto bradicárdico de digoxina puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes de Vandetanib. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento clínico (ej: ECG) y/o de laboratorio apropiado en los pacientes que reciben de manera concomitante digoxina y Vandetanib, tales pacientes pueden requerir una dosis menor de digoxina.

En cuanto a otros sustratos de la P-gp como dabigatran, se recomienda monitorización clínica cuando se administra en combinación con Vandetanib.

Efecto de otros medicamentos sobre Vandetanib

En sujetos sanos, no se ha mostrado una interacción clínicamente significativa entre Vandetanib (una dosis única de 300 mg) y el potente inhibidor del CYP3A4, itraconazol (dosis repetidas de 200 mg una vez al día). En sujetos varones sanos la exposición a Vandetanib se redujo en un 40% cuando se administró junto con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina. Se debe evitar la administración de Vandetanib con inductores potentes del CYP3A4.

En sujetos sanos, la Cmax para Vandetanib disminuyó un 15% mientras el AUC(0-t) para Vandetanib no se vio afectado cuando se administró con omeprazol. Ni la Cmax ni el AUC(0-t) para Vandetanib se vieron afectados cuando se administró junto con ranitidina. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis de Vandetanib cuando se administra junto con omeprazol o ranitidina.

Interacciones farmacodinámicas

La excreción biliar de Vandetanib inalterado es una de las vías de excreción para Vandetanib. Vandetanib no es un sustrato de la proteína 2 multifármaco resistente (MRP2), la glicoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc

Se ha mostrado que Vandetanib prolonga el intervalo QTc del ECG; se han notificado "Torsades de pointes" poco frecuentemente. Por lo tanto, dependiendo de las terapias alternativas existentes, está contraindicado o no se recomienda el uso concomitante de Vandetanib con medicamentos que se conoce prolongan también el intervalo QTc y/o inducen "Torsades de pointes".



- Combinaciones contraindicadas: cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, arsénico, antiarrítmicos Clase IA y III.
- Combinaciones no recomendadas: metadona, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina y lumefantrina.

Si no existe una terapia alternativa apropiada, las combinaciones no recomendadas con Vandetanib pueden realizarse con monitorización adicional del intervalo QTc del ECG, evaluación de electrolitos y más control al inicio o empeoramiento de la diarrea.

Los resultados de un estudio de interacción farmacodinámica y farmacocinética, indicaron que la co-administración con ondansetrón en pacientes sanos pareció tener poco efecto en la farmacocinética de Vandetanib, pero tuvo un pequeño efecto aditivo de aproximadamente 10 ms en la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ondansetrón con Vandetanib. Si se administra ondansetrón con Vandetanib, se requiere una estrecha monitorización de los electrolitos séricos y los ECGs, y el manejo agresivo de cualquier anomalía.

Antagonistas de la vitamina K

Debido al aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer, es frecuente el uso de anticoagulación. Teniendo en cuenta la elevada variabilidad intra-individual de la respuesta a la anticoagulación, y la posibilidad de interacción entre los antagonistas de la vitamina K y la 10 quimioterapia, se recomienda un aumento de la frecuencia de monitorización del INR (Ratio Internacional Normalizado), si se decide tratar al paciente con antagonistas de la vitamina K.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Pacientes mayores de 18 años

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de CMT y en el empleo de medicamentos antineoplásicos, así como con experiencia en la evaluación del electrocardiograma (ECG).

Sólo se permite una entrega por prescripción. Se requiere una nueva prescripción para una entrega posterior.

Si se olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si hay menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar una dosis olvidada.

Posología para Cáncer Medular de Tiroides en pacientes adultos:

La dosis recomendada es 300 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

Ajustes de dosis en pacientes adultos con Cáncer Medular de Tiroides.

Se debe evaluar cuidadosamente el intervalo QTc antes del inicio del tratamiento. En el caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la dosis con Vandetanib debe interrumpirse al menos temporalmente y reanudarse a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1. La dosis diaria de 300 mg puede reducirse a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg), y después a 100 mg si fuese necesario. El paciente debe ser monitorizado apropiadamente. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas incluyendo una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente.

El paciente se debe controlar de forma adecuada. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas que incluyen una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Duración

Vandetanib se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que los beneficios de la continuación del tratamiento no compensen los riesgos, teniendo en cuenta de esta manera la gravedad de los efectos adversos en relación con el grado de estabilización clínica del estado del tumor.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201041460 / 20201041444
- Información para precibir allegado mediante radicado No. 20201041460 / 20201041444
- Información para paciente allegado mediante radicado No. 20201041460 / 20201041444

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

Allegar datos maduros de sobrevida global del estudio de Wells y colaboradores (NCT-00410761), ya que los allegados corresponden a la publicación del año 2012. Adicionalmente, allegar resultados de calidad de vida del mismo estudio.

Frente al estudio de Wang y colaboradores, no pudo ser evaluado, toda vez que corresponde a un resumen allegado en idioma chino, por lo que se solicita allegar el estudio completo traducido al español.

Así mismo, el estudio Chought Cecile y colaboradores, correspondiente a la corte francesa evidencia un número de eventos adversos cutáneos, gastrointestinales, cardíacos, oculares, que no permiten hacer un adecuado balance beneficio-riesgo.

Finalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.1.1.3. XIDROPA® DROXIOPA 100MG CÁPSULA XIDROPA® DROXIOPA 300MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20178250 / 20178274
Radicado : 20201058216 / 20201058501
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 100mg de Droxidopa
Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:
Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT1D: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:
• Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:
• Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:
• No es necesario ajustar dosis en geriatría.
• Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058216 / 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058216 / 20201058501

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.

3.1.1.4. RINVOQ™

Expediente : 20178268
Radicado : 20201058454
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:
Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.



Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado.

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse ni debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMES biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del



19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo.

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Las tabletas de liberación prolongada de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.

Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales en los ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto versión CCDS 05201219 allegado mediante radicado No. 20201058454
- Información para prescribir versión CCDS 05201219 allegado mediante radicado No. 20201058454

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

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Upadacitinib en base anhidra.

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:
RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a



uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES), ya sea en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis. Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos. Si un paciente desarrolla herpes

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse ni debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMES biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Reacciones adversas:
Experiencia en ensayos clínicos

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis



En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.



El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfocinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. **Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.**

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. **Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.**

Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. **Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.**

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Las tabletas de liberación prolongada de RINVOQ deben tragarse enteros. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría



Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales en los ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar la versión 1.0 del producto RINVOQ.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones, precauciones y advertencias aprobado en este concepto.

Adicionalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

La Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química, por cuanto upadacitinib es similar en su estructura molecular al principio activo tofacitinib, así como en su mecanismo de acción, seguridad y eficacia y cuya protección de datos expiró en agosto de 2018, por tanto, queda excluido de la protección de datos con base en el literal b del Artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

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. 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.

3.1.1.5. DELSTRIGO®TABLETAS

Expediente : 20160000
Radicado : 20201058851
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de lamivudina, y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF)

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

DELSTRIGO® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Contraindicaciones:

DELSTRIGO® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de DELSTRIGO®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

DELSTRIGO® está contraindicada en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a lamivudina

Precauciones y advertencias:

Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. DELSTRIGO® no está aprobada para el tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de DELSTRIGO®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con DELSTRIGO®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de DELSTRIGO®.

Debe evitarse DELSTRIGO® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con DELSTRIGO®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína



urinaria antes de iniciar el tratamiento con DELSTRIGO® y periódicamente durante el tratamiento con DELSTRIGO®.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de DELSTRIGO® se excretan principalmente por el riñón. DELSTRIGO® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar DELSTRIGO® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de DELSTRIGO®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anomalías óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Administración conjunta con Otros Productos

DELSTRIGO® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente DELSTRIGO® con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. DELSTRIGO® no debe administrarse con PIFELTRO® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP, por las siglas en inglés para Pneumocystis jirovecii pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin

embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos

Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de DELSTRIGO® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea PIFELTRO® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de PIFELTRO® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron DELSTRIGO® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/ tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de DELSTRIGO® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, DELSTRIGO® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

	DRIVE-FORWARD	DRIVE-AHEAD
--	---------------	-------------

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	Límite	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
		N = 383	N = 383	N = 364	N=364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48.

Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y DELSTRIGO® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8).				
*Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos
Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con DELSTRIGO® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia del Tratamiento (DELSTRIGO® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del 95%)*	Valor de P de Dos Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps†
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps†
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a Eventos Adversos
En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes) vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos
La seguridad de DELSTRIGO, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DELSTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio de Término preferido	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	Diferencia (95% CI)
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (DELSTRIGO n = 26 y PI + ritonavir n = 13). Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiente después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (DELSTRIGO n = 4 y PI + ritonavir n = 2). * El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001. † No especificado previamente para la prueba de hipótesis.					

Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de DELSTRIGO®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF

Interacciones:

DELSTRIGO® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, DELSTRIGO® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de DELSTRIGO® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no

se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de DELSTRIGO® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de DELSTRIGO® y fármacos que son inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con DELSTRIGO®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de DELSTRIGO® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si DELSTRIGO® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO®.
Agentes antifúngicos azólicos		
Fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifún-gicos azólicos	El uso concomitante de DELSTRIGO® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben DELSTRIGO® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
Otros Agentes		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio		
*La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico.		

Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con DELSTRIGO®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos> hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra DELSTRIGO® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

DELSTRIGO® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo (tenofovir DF).

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de DELSTRIGO® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de DELSTRIGO®, debe tomar DELSTRIGO® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.



Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO®.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de DELSTRIGO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Co-administración con Rifabutina

Si DELSTRIGO® se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058851
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201058851

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

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina, 300 mg de lamivudina, y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF)

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

DELSTRIGO® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Contraindicaciones:

DELSTRIGO® no debe co-administrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de **DELSTRIGO®**. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- Los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- Los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

DELSTRIGO® está contraindicada en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a lamivudina

Precauciones y advertencias:

Exacerbación Aguda grave de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con VIH-1 y VHB

Todos los pacientes con VIH-1 deben analizarse para detectar la presencia de VHB antes de iniciar tratamiento antirretroviral. DELSTRIGO® no está aprobada para el

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento de la infección crónica por VHB, y no se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO® en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB.

Se han reportado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B (p. ej., descompensación hepática e insuficiencia hepática) en pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB y que han suspendido la administración de lamivudina o tenofovir DF, dos de los componentes de DELSTRIGO®. Es necesario supervisar de cerca a los pacientes co-infectados con VIH-1 y VHB, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento con DELSTRIGO®. Si es apropiado, puede justificarse el inicio del tratamiento contra la hepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis después del tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Nueva Aparición o Deterioro de la Insuficiencia Renal

Se ha informado deterioro renal, incluidos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), con el uso de tenofovir DF, un componente de DELSTRIGO®.

Debe evitarse DELSTRIGO® con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (p. ej., dosis altas de o múltiples medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos [NSAID, por las siglas en inglés para nonsteroidal anti-inflammatory drugs o AINES, en español]). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda después del inicio de dosis altas de o múltiples NSAID en pacientes infectados por VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los NSAID, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor o debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal, y deben motivar una evaluación de la función renal en pacientes en riesgo.

Se recomienda que se evalúe la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y según sea clínicamente apropiado durante el tratamiento con DELSTRIGO®. En pacientes en riesgo de disfunción renal, incluidos los pacientes que experimentaron previamente eventos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se recomienda evaluar la depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosa en orina y proteína urinaria antes de iniciar el tratamiento con DELSTRIGO® y periódicamente durante el tratamiento con DELSTRIGO®.

Los componentes de lamivudina y tenofovir DF de DELSTRIGO® se excretan principalmente por el riñón. DELSTRIGO® debe suspenderse si la depuración estimada de creatinina disminuye por debajo de 50 mL por minuto, ya que el ajuste del intervalo de dosis requerido para lamivudina y tenofovir DF no se puede lograr con la tableta de combinación de dosis fija.

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar DELSTRIGO® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

pérdida Ósea y Defectos de Mineralización

Densidad Mineral Ósea

En estudios clínicos en adultos infectados con VIH-1, tenofovir DF (un componente de DELSTRIGO®) se asoció con disminuciones ligeramente mayores en la densidad mineral ósea (BMD, por las siglas en inglés para bone mineral density) y aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un aumento del recambio óseo con relación a los comparadores. Los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los sujetos que recibieron tenofovir DF. Para obtener información adicional, consulte la información para prescribir de tenofovir DF.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir DF en la BMD y los marcadores bioquímicos en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura. La evaluación de la BMD debe considerarse para los pacientes adultos infectados con VIH-1 que tienen antecedentes de fractura ósea patológica u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, tal suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si hay sospecha de anormalidades óseas, es necesario realizar la consulta adecuada.

Defectos de Mineralización

Se han informado casos de osteomalacia asociados con tubulopatía renal proximal, que se manifiestan como dolor en los huesos o dolor en las extremidades, y que pueden contribuir a fracturas, en asociación con el uso de tenofovir DF. También se han reportado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. La hipofosfatemia y la osteomalacia secundarias a tubulopatía renal proximal se deben considerar en pacientes con riesgo de disfunción renal que presenten síntomas óseos o musculares persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir DF.

Administración conjunta con Otros Productos

DELSTRIGO® es una combinación de dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir DF. No administre conjuntamente DELSTRIGO® con otros medicamentos que contengan lamivudina, o con medicamentos que contengan tenofovir DF o tenofovir alafenamida, o con adefovir dipivoxil. DELSTRIGO® no debe administrarse con PIFELTRO® a menos que sea necesario para ajustar la dosis (p. ej., con rifabutina).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Ensayos clínicos en adultos con tratamiento antirretroviral

La evaluación de seguridad de DELSTRIGO® en pacientes que no han recibido tratamiento previo con antirretrovirales, infectados con VIH-1, se basa en el análisis de información durante 96 semanas a partir de dos estudios Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, con control activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 018) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 021)), y están respaldados con la información de un estudio Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 007 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron ya sea PIFELTRO® 100 mg (n=383) u 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (AUC/3TC). En la Semana 96, el 1% en el grupo de PIFELTRO® y el 2% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron DELSTRIGO® (n=364) o efavirenz/emtricitabina/ tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). Para la Semana 96, 2% en el grupo de DELSTRIGO® y 7% en el grupo EFV/FTC/TDF

Acta No. 11 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Debidas al Tratamiento, de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en >2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 96)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
Desordenes gastrointestinales Diarrea	2%	2%	1%	<1%
Sistema nervioso Mareo	<1%	<1%	1%	6%
Trastornos psiquiátricos Sueños anormales	0%	0%	<1%	2%
Trastornos de la piel Erupción cutánea	<1%	<1%	<1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.				
Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un grado de empeoramiento desde el valor basal), que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o bien, DELSTRIGO® o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anormalidades de Laboratorio Seleccionadas de Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	Límite	N = 383	N = 383	N = 364	N=364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	<1%	3%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					

Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	4%	6%	3%	2%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	3%	4%	3%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	5%	4%	3%	3%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<2%	2%	<1%	3%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	2%	4%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	2%	2%	1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	1%	<1%	2%	2%
Grado 3-4	≥ 5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	7%	6%	6%	5%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	4%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	3%	3%	3%	3%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	5%	6%	4%	6%
ULN = límite superior del rango normal. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos a partir del Valor Basal
Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

Los cambios desde la línea de base en la semana 96 fueron similares a los vistos en la semana 48.

Para colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el inicio a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y DELSTRIGO® - EFV/FTC/TDF) favoreció a los grupos de tratamiento con doravirina. Se pre-especificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina en ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Valor Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO® n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: doravirina-PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: DELSTRIGO® n=3 y EFV/FTC/TDF n=8). *Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD. Nota: NRTI = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos Adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, en la Tabla 5 se presenta el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48. Una menor proporción estadísticamente significativa de los sujetos tratados con DELSTRIGO® en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF informaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías pre-especificadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y alteración de los sentidos. En la semana 96, la prevalencia de eventos adversos neuropsiquiátricos fue del 26% (96/364) en el grupo DELSTRIGO y del 59% (213/364) en el grupo EFV / FTC / TDF.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	DELSTRIGO® Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia del Tratamiento (DELSTRIGO® -EFV/FTC/TDF) Estimado (CI del 95%)*	Valor de P de Dos Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps†
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps†
*Los CI (Intervalos de Confianza, por sus siglas en inglés) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a Eventos Adversos
En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios (de pacientes vírgenes a tratamiento previo (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción menor estadísticamente significativa de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado de EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Ensayos clínicos en adultos virológicamente suprimidos
La seguridad de DELSTRIGO, en adultos suprimidos virológicamente, se basó en los datos de la Semana 48 de 670 sujetos en el ensayo DRIVE-SHIFT (Protocolo 024), un ensayo aleatorio, internacional, multicéntrico, abierto en el que se cambiaron sujetos virológicamente suprimidos a partir de un régimen de referencia que consiste en dos INTI en combinación con un inhibidor de la proteasa (PI) potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir potenciado con cobicistat, o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) contra DELSTRIGO. En general, el perfil de seguridad en sujetos adultos con supresión virológica fue similar al de los sujetos sin antecedentes de tratamiento antirretroviral.

Cambio en los lípidos desde la línea de base

En la Tabla 6 se muestran los cambios desde el inicio en la semana 24 en colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL. Se demostró que un cambio inmediato a DESLTRIGO en el día 1 del estudio es superior a la continuación de un régimen de PI reforzado con ritonavir, según lo evaluado por los cambios medios desde el inicio en el LDL-C en ayunas y el no-HDL-C en ayunas en la Semana de Estudio 24 en cada grupo de tratamiento. El beneficio clínico de estos hallazgos no ha sido demostrado.

Tabla 6: Cambio medio desde la línea de base en lípidos en ayunas en sujetos adultos con supresión virológica en DRIVE-SHIFT (Semana 24)

Parámetro de laboratorio Término preferido	DELSTRIGO (Semana 0-24) Una vez al día N=244		PI+ritonavir (Semana 0-24) Una vez al día N=124		Diferencia estimada
	Línea base	Cambio	Línea base	Cambio	
Colesterol-LDL (mg/dL)*	108.7	-16.3	110.5	-2.6	-14.5 (-18.9, -10.1)
Colesterol No-HDL (mg/dL)*	138.6	-24.8	138.8	-2.1	-22.8 (-27.9, -17.7)
Colesterol Total (mg/dL)†	188.5	-26.1	187.4	-0.2	-
Triglicéridos (mg/dL)†	153.1	-44.4	151.4	-0.4	-
Colesterol HDL (mg/dL)†	50.0	-1.3	48.5	1.9	-
Los sujetos con agentes hipolipemiantes al inicio del estudio se excluyeron de estos análisis (DELSTRIGO n = 26 y PI + ritonavir n = 13). Los sujetos que iniciaron un agente hipolipemiante después de la línea de base tuvieron su último valor de tratamiento en ayunas (antes de iniciar el agente) arrastrado (DELSTRIGO n = 4 y PI + ritonavir n = 2). * El valor de p para la prueba de hipótesis preespecificada para la diferencia de tratamiento fue <0,0001. † No especificado previamente para la prueba de hipótesis.					

Experiencia Posterior a la Comercialización

No hay información disponible posterior a la comercialización de DELSTRIGO®. Consulte la información para prescribir completa de lamivudina y tenofovir DF

Interacciones:
DELSTRIGO® es un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1; por lo tanto, DELSTRIGO® no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se proporciona información sobre posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Fármacos que Afectan la Función Renal

Debido a que lamivudina y tenofovir se eliminan principalmente mediante los riñones a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la administración concomitante de DELSTRIGO® con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de lamivudina, tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal. Algunos ejemplos de fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa incluyen, pero no se limitan a, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y NSAID en dosis altas o múltiples.

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas
La doravirina se metaboliza principalmente por CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La co-administración de DELSTRIGO® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La co-administración de DELSTRIGO® y fármacos que son

inhibidores del CYP3A puede dar como resultado el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por las enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con DELSTRIGO®, pero no es exhaustiva. Para posibles interacciones farmacológicas adicionales con lamivudina o tenofovir DF.

Clase de Fármaco Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario clínico
Antimicrobianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de DELSTRIGO® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si DELSTRIGO® se co-administra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO®.
Agentes antifúngicos azólicos		
Fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifúngicos azólicos	El uso concomitante de DELSTRIGO® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ajuste de la dosis de cuando Delstrigo® se co-administra con agentes antifúngicos azólicos.
Agentes Antivirales para Hepatitis C		
ledipasvir/sofosbuvir sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Los pacientes que reciben DELSTRIGO® de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF.
Otros Agentes		
Sorbitol	↓ lamivudina	La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Cuando sea posible, evite el uso crónico de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre doravirina y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. Todas las demás interacciones medicamentosas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas.		

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con DELSTRIGO®

Se evaluaron las interacciones medicamentosas con doravirina y los siguientes fármacos en estudios clínicos y no se requiere ajuste de dosis para ninguno de estos> hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam o elbasvir/grazoprevir.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando se co-administra DELSTRIGO® con buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Con base en los resultados de experimentos in vitro y las vías de eliminación conocidas de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucra a tenofovir DF con otros medicamentos es bajo.

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre tenofovir DF y los siguientes medicamentos: entecavir, metadona, anticonceptivos orales, sofosbuvir o tacrolimus en estudios realizados en sujetos sanos.

Lamivudina no se metaboliza significativamente por las enzimas CYP ni inhibe o induce este sistema enzimático; por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de estas vías.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

DELSTRIGO® es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (tenofovir DF).

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de DELSTRIGO® en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de DELSTRIGO®, debe tomar DELSTRIGO® tan pronto como sea posible, a menos que esté cerca de la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez; en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia de DELSTRIGO® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO® es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO®.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de DELSTRIGO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).



Co-administración con Rifabutina

Si DELSTRIGO® se co-administra con rifabutina, deberá tomarse una tableta de PIFELTRO® aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N30

Con respecto a la solicitud de protección de datos, la Sala remite al interesado al concepto emitido en el numeral 3.1.1.1 de la presente Acta.

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201058851.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 1.0 del producto Delstrigo.

En cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

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. 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.

3.1.1.6 NUBEQA®

Expediente : 20167273
Radicado : 20191145437 / 20201059392 / 20201061774
Fecha : 17/03/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nubeqa® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRC)

Contraindicaciones:

No hay contraindicaciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Precauciones y advertencias:

No hay advertencias o precauciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración	Fatiga	

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC(0-72)] y una disminución del 52% en la C_{máx} de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de un dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la C_{máx} de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad $\geq$ Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002308 emitido mediante Acta No. 15 de 2019, numeral 3.1.1.5, con el fin de continuar con el proceso de 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 del 20/FEB/2019 allegado mediante radicado No. 20191145437
- Información para prescribir Versión 01 del 20/FEB/2019 allegado mediante radicado No. 20191145437

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2019, numeral 3.1.1.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Darolutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT $\leq$ 10 meses.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Mujeres que estén o puedan quedarse embarazadas.**

Precauciones y advertencias:

- **Toxicidad embriofetal**

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres y embarazo

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Por su mecanismo de acción, darolutamida puede provocar daños al feto. No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad para la reproducción. Se desconoce si darolutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe usar un preservativo durante el tratamiento y hasta 1 semana después de la finalización del tratamiento con Nubeqa®. Se debe evitar la exposición del feto a un inhibidor del receptor de andrógenos a través de la transferencia seminal a la mujer embarazada, dado que esto podría afectar al desarrollo del feto.

**Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad**

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia (≥ 10%) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: ≥ 1/10; frecuente: ≥ 1/100 a < 1/10.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración	Fatiga	

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Tabla 2: Anomalías en las pruebas de laboratorio relacionadas con el tratamiento de NUBEQA y reportadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con NUBEQA en comparación con los pacientes tratados con placebo en el estudio ARAMIS

Parámetro de laboratorio (en % de las muestras analizadas)	NUBEQA (N=954)*		Placebo (N=554)*	
	Todos los grados**	Grado 3/4**	Todos los grados**	Grado 3/4**
Trastornos hematológicos y del sistema linfático Disminución en el recuento de neutrófilos	19.6%	3.5%	9.4%	0.5%
Trastornos hepatobiliares Aumento de bilirrubina	16.4%	0.1%	6.9%	0
Aumento de AST	22.5%	0.5%	13.6%	0.2%

* El número de pacientes evaluados para un parámetro específico de pruebas de laboratorio puede ser diferente. La incidencia de cada anomalía en las pruebas de laboratorio se calculó en consecuencia.

** Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), versión 4.03. Para la calificación se usaron únicamente valores de las pruebas de laboratorio (no valoraciones clínicas). Los valores de grado 4 de las pruebas de laboratorio estuvieron limitados a la disminución en el recuento de neutrófilos.

Interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC (0-72)] y una disminución del 52% en la Cmáx de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP

La darolutamida es un sustrato de CYP3A4, P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama. (BCRP).

La administración de itraconazol (200 mg dos veces al día durante el día 1 y una vez al día durante los siguientes 7 días), un fuerte inhibidor de CYP3A4, P-gp y BCRP, con una sola dosis de darolutamida (600 mg el día 5 junto con alimentos) resultó en un aumento de 1.7 veces la exposición media [ABC (0-72)] y un aumento de 1.4 veces la Cmáx de darolutamida.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar de forma simultánea con inhibidores de CYP3A4, P-gp o BCRP sin presentar interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).



La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la $C_{máx}$ de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Sustratos de P-gp

La coadministración de darolutamida con dabigatrán etexilato, el sustrato sensible de P-gp, no reveló ningún aumento en la exposición (ABC y $C_{máx}$) de dabigatrán.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar simultáneamente con sustratos de P-gp sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Sustratos de CYP

La darolutamida es un inductor débil de CYP3A4. La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 9 días) previa a la coadministración de una dosis única de midazolam (1 mg), sustrato sensible de CYP3A4, junto con alimentos, redujo la exposición media (ABC) y la $C_{máx}$ de midazolam en un 29 % y 32 %, respectivamente.

La darolutamida, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibió el metabolismo de sustratos seleccionados de CYP in vitro.

Esto indica que NUBEQA se puede administrar simultáneamente con sustratos de CYP (por ejemplo, Warfarina, L-tiroxina, omeprazol) sin interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad $\geq$ Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos de 65-74 años, 75-84 años o ≥ 85 años y los pacientes más jóvenes (de < 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética de darolutamida.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 89 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Actualmente no existen estudios sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con nefropatía terminal que reciban diálisis (TFGe < 15 mL/min/1.73 m²).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las diferentes etnias; por lo que no se requiere ajustar la dosis en función del origen étnico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica. Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto Versión 01 del 20/FEB/2019 y información para prescribir Versión 01 del 20/FEB/2019 allegados mediante radicado No. 20191145437 en cuanto al texto de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1 del producto Nubeqa.

Por último, La sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 en cuanto a la no recomendación de la declaración de nueva entidad química al principio activo darolutamida.

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. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.7. PIFELTRO TABLETAS

Expediente : 20178856
Radicado : 20201065097
Fecha : 25/03/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

PIFELTRO® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Contraindicaciones:

PIFELTRO® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de PIFELTRO®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar PIFELTRO® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, por las siglas en inglés para *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento

La evaluación de seguridad de PIFELTRO® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 48 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 21)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de PIFELTRO® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 48, el 1.6% en el grupo de PIFELTRO® y el 3.1% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron PIFELTRO® (doravirina/lamivudina/tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 48, 3.0% en el grupo de PIFELTRO® DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en ≥2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 383	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 383	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364
Sistema Nervioso Mareos	< 1%	< 1%	1%	6%
Trastornos Psiquiátricos Sueño anormal	0%	0%	< 1%	2%
Trastornos de la Piel Erupción cutánea	< 1%	< 1%	< 1%	5%

NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 383	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 383	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	2%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%

Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	3%	4%	2%	1%
	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	2%	3%	2%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	3%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<1%	2%	<1%	2%
Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	3%	2%	3%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	1%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	<1%	<1%	0%	<1%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	4%	5%	5%	4%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	2%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	2%	3%	2%	2%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	3%	4%	2%	3%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 320	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 311	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 320	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7
Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/ FTC/TDF n=8).				
* Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD.				
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364	Diferencia de tratamientos (PIFELTRO®- DOR/3TC/TDF -EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)*	Valor de P de 2 Colas
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	

Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps [†]
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps [†]
*Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Interacciones:

Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de PIFELTRO® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de PIFELTRO® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con PIFELTRO®, pero no es exhaustiva.

Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
Agentes antivirales para VIH		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de PIFELTRO® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).

ritonavir[†]- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir) elvitegravir potenciado por ritonavir	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.
PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir) elvitegravir potenciado por cobicistat	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.
PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ doravirina ↔ PIs no potenciados	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs no potenciados.
Antimicrobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de PIFELTRO® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si PIFELTRO® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia)
Agentes Antifúngicos Azólicos		

fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifún- gicos azólicos	El uso concomitante de PIFELTRO® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de PIFELTRO® (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando PIFELTRO® se coadministra con agentes antifúngicos azólicos.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre PIFELTRO® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. †La interacción se evaluó solo con ritonavir. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas. PIs = Inhibidores de proteasa		

Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con PIFELTRO®

Las interacciones farmacológicas con PIFELTRO® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando PIFELTRO se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

PIFELTRO® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de PIFELTRO® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de PIFELTRO®, el paciente debe tomar PIFELTRO® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a PIFELTRO® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Coadministración con Rifabutina

Si PIFELTRO® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201065097
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201065097

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

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Doravirina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

PIFELTRO® está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina.

Contraindicaciones:

PIFELTRO® no debe coadministrarse con fármacos que sean inductores enzimáticos potentes del citocromo P450 (CYP) 3A ya que pueden producirse disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de doravirina, lo que puede disminuir la eficacia de PIFELTRO®. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- los anticonvulsivos carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína
- los antimicobacterianos rifampicina, rifapentina
- la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Precauciones y advertencias:

Interacciones Farmacológicas

Se debe tener precaución al recetar PIFELTRO® con fármacos que puedan reducir la exposición de doravirina.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral. Durante la fase inicial de tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP, por las siglas en inglés para Pneumocystis jiroveccii pneumonia) o tuberculosis), que pudieran requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmune; sin embargo, el momento de inicio es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Reacciones adversas:
Experiencia de Estudios Clínicos**

Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas Durante el Tratamiento

La evaluación de seguridad de PIFELTRO® en pacientes infectados con VIH-1 que no habían recibido tratamiento con antirretrovirales (vírgenes a tratamiento), se basa en el análisis de información durante 48 semanas, de dos estudios de Fase 3, aleatorizados, internacionales, multi-céntricos, doble ciego, controlados con activo (DRIVE-FORWARD (Protocolo 18) y DRIVE-AHEAD (Protocolo 21)), y son apoyados con la información de un estudio de Fase 2b, aleatorizado, internacional, multi-céntrico, doble ciego, controlado con activo (Protocolo 7 (P007)).

En DRIVE-FORWARD, 766 sujetos adultos recibieron 100 mg de PIFELTRO® (n=383) o 800 mg de darunavir + 100 mg de ritonavir (DRV+r) (n=383) una vez al día, cada uno en combinación con emtricitabina/tenofovir DF (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC). En la Semana 48, el 1.6% en el grupo de PIFELTRO® y el 3.1% en el grupo DRV+r presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En DRIVE-AHEAD, 728 sujetos adultos recibieron PIFELTRO® (doravirina/lamivudina/tenofovir DF (DOR/3TC/TDF) (n=364) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir DF (EFV/FTC/TDF) una vez al día (n=364). En la Semana 48, 3.0% en el grupo de PIFELTRO® DOR/3TC/TDF y 6.6% en el grupo EFV/FTC/TDF presentaron eventos adversos que llevaron a la suspensión del medicamento de estudio.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas al medicamento surgidas durante el tratamiento de intensidad moderada a grave reportadas en más o igual a 2% de los sujetos en cualquier grupo de tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD.

Tabla 2: Reacciones Adversas al Medicamento Surgidas durante el Tratamiento de Intensidad Moderada a Grave Reportadas en ≥2% de los Sujetos en Cualquier Grupo de Tratamiento en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 383	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 383	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364
Sistema Nervioso Mareos	< 1%	< 1%	1%	6%
Trastornos Psiquiátricos Sueño anormal	0%	0%	< 1%	2%
Trastornos de la Piel Erupción cutánea	< 1%	< 1%	< 1%	5%
NRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa. Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Anormalidades de Laboratorio

En la Tabla 3 se presentan los porcentajes de sujetos con anomalías de Laboratorio de Grado 2 a 4 seleccionadas (que representan un Grado de empeoramiento desde el nivel basal) que fueron tratados con PIFELTRO® o DRV+r en DRIVE-FORWARD, o PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF o EFV/FTC/TDF en DRIVE-AHEAD.

Tabla 3: Anomalías de Laboratorio Seleccionadas Grado 2 a 4 Reportadas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

		DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
Término Preferido del Parámetro de laboratorio (Unidad)	Límite	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día N = 383	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día N = 383	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día N = 364	EFV/FTC/TDF Una vez al día N = 364
Química Sanguínea					
Bilirrubina total					
Grado 2	1.6 - <2.6 x ULN	2%	< 1%	2%	0%
Grado 3-4	≥2.6 x ULN	0%	0%	<1%	<1%
Creatinina (mg/dL)					
Grado 2	>1.3 - 1.8 x ULN o aumento de >0.3 mg/dL por arriba del valor basal	3%	4%	2%	1%
Grado 3-4	>1.8 x ULN o aumento de ≥1.5 x por arriba del valor basal	2%	3%	2%	1%
Aspartato aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	4%	3%	2%	2%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	<1%	2%	<1%	2%

Alanina aminotransferasa (IU/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	3%	2%	3%	4%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	1%	2%	<1%	2%
Fosfatasa alcalina (UI/L)					
Grado 2	2.5 - <5.0 x ULN	<1%	<1%	0%	<1%
Grado 3-4	≥5.0 x ULN	0%	0%	0%	<1%
Lipasa					
Grado 2	1.5 - <3.0 x ULN	4%	5%	5%	4%
Grado 3-4	≥3.0 x ULN	3%	2%	1%	2%
Creatina cinasa (IU/L)					
Grado 2	6.0 - <10.0 x ULN	2%	3%	2%	2%
Grado 3-4	≥10.0 x ULN	3%	4%	2%	3%
ULN = límite superior del rango normal.					
Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.					

Cambio en los Lípidos desde el Nivel Basal

Para DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD, en la Tabla 4 se muestran los cambios desde el valor basal a la Semana 48 en el colesterol LDL, colesterol no HDL, colesterol total, triglicéridos y colesterol HDL.

Para el colesterol LDL y no HDL, colesterol total y triglicéridos, las diferencias en el cambio promedio desde el nivel basal a la Semana 48 (PIFELTRO® - DRV+r y PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF - EFV/FTC/TDF) favorecieron a los grupos de tratamiento de doravirina. Se preespecificaron las comparaciones entre LDL y no HDL y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para doravirina para ambos parámetros.

Tabla 4: Cambio Promedio desde el Nivel Basal en Lípidos en Ayunas en DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (Semana 48)

Término Preferido del Parámetro de Laboratorio (Unidad)	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® +2 NRTIs Una vez al día	DRV+r +2 NRTIs Una vez al día	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día
	N = 320	N = 311	N = 320	N = 307
Colesterol LDL (mg/dL)*	-4.6	9.5	-2.1	8.3
Colesterol no HDL (mg/dL) *	-5.4	13.7	-4.1	12.7

Colesterol Total (mg/dL)	-1.4	18.0	-2.2	21.1
Triglicéridos (mg/dL)	-3.1	24.5	-12.0	21.6
Colesterol HDL (mg/dL)	4.0	4.3	1.8	8.4
Los sujetos con agentes reductores de lípidos desde el inicio se excluyeron de estos análisis (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n = 12 y DRV+r n=14; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF n=15 y EFV/FTC/TDF n=10). Los sujetos que iniciaron un agente reductor de lípidos después del inicio que tuvieron su último valor en ayunas ya bajo tratamiento (antes de comenzar con el agente) se transfirieron a la siguiente fase (en DRIVE-FORWARD: PIFELTRO® n=6 y DRV+r n=4; en DRIVE-AHEAD: PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF = 3 and EFV/FTC/TDF n=8). * Los valores de P para la prueba de hipótesis previamente especificada para la diferencia de tratamiento fueron <0.0001 tanto en DRIVE-FORWARD como en DRIVE-AHEAD. Nota: NRTIs = FTC/TDF o ABC/3TC.				

Eventos adversos Neuropsiquiátricos

Para DRIVE-AHEAD, el análisis de sujetos con eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 se presenta en la Tabla 5. Una menor proporción estadísticamente significativamente de los sujetos tratados con PIFELTRO®-DOR/3TC/TDF en comparación con sujetos tratados con EFV/FTC/TDF reportaron eventos adversos neuropsiquiátricos en la Semana 48 en las tres categorías predeterminadas de mareo, trastornos y alteraciones del sueño, y sentidos alterados.

Tabla 5: DRIVE-AHEAD - Análisis de Sujetos con Eventos Adversos Neuropsiquiátricos (Semana 48)

	PIFELTRO® DOR/3TC/TDF Una vez al día	EFV/FTC/TDF Una vez al día	Diferencia de tratamientos (PIFELTRO®- DOR/3TC/TDF -EFV/FTC/TDF) Estimación (CI del 95%)*	Valor de P de 2 Colas
	N = 364	N = 364		
Sujetos con uno o más eventos adversos neuropsiquiátricos	24%	57%	-33.2 (-39.8, -26.4)	
Mareo	9%	37%	-28.3 (-34.0, -22.5)	<0.001
Trastornos y alteraciones del sueño	12%	26%	-13.5 (-19.1, -7.9)	<0.001
Alteración de los sentidos	4%	8%	-3.8 (-7.6, -0.3)	0.033
Depresión y suicidio/auto-lesión	4%	7%	-2.5 (-5.9, 0.8)	nps†
Psicosis y trastornos psicóticos	<1%	1%	-0.8 (-2.5, 0.5)	nps†
*Los CI (Intervalos de confianza) del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen.				
†No especificado previamente para las pruebas estadísticas.				

Suspensión debida a eventos adversos

En un análisis conjunto que combinó información de dos estudios que no habían recibido tratamiento (P007 y DRIVE-AHEAD), se observó una proporción más baja estadísticamente significativamente de sujetos que suspendieron debido a un evento adverso en la Semana 48 para los grupos de tratamiento combinado de doravirina (100 mg) (2.8%) en comparación con los grupos de tratamiento combinado con EFV (6.1%) [diferencia de tratamiento -3.4%, valor de p 0.012].

Interacciones:
Interacciones Farmacológicas Establecidas y Otras Potencialmente Significativas

La doravirina se metaboliza principalmente por el CYP3A, y los fármacos que inducen o inhiben al CYP3A pueden afectar la depuración de doravirina. La coadministración de PIFELTRO® y fármacos que inducen al CYP3A pueden resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de doravirina y reducir el efecto terapéutico de doravirina. La coadministración de PIFELTRO® y fármacos que son inhibidores de CYP3A pueden resultar en el aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina.

No es probable que doravirina en una dosis de 100 mg una vez al día tenga un efecto clínicamente relevante sobre las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por enzimas CYP.

La Tabla 1 muestra las interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones potencialmente significativas con PIFELTRO®, pero no es exhaustiva.

Tabla 1: Interacciones Establecidas y Otras Interacciones Farmacológicas Potencialmente Significativas: Se pueden Recomendar Alteraciones en la Dosis o en el Régimen con Base en los Estudios de Interacción Farmacológica o Interacción Prevista

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentario Clínico
Agentes antivirales para VIH		
efavirenz* etravirina nevirapina	↓ doravirina	El uso concomitante de PIFELTRO® con efavirenz, etravirina y nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de CYP3A).
ritonavir†- PIs potenciados (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir) elvitegravir potenciado por ritonavir	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por ritonavir o elvitegravir potenciado por ritonavir puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por ritonavir o con elvitegravir potenciado por ritonavir.

PIs potenciados por cobicistat (darunavir, atazanavir) elvitegravir potenciado por cobicistat	↑ doravirina ↔ PIs potenciados ↔ elvitegravir	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs potenciados por cobicistat o elvitegravir potenciado por cobicistat puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs potenciados por cobicistat o con elvitegravir potenciado con cobicistat.
PIs no potenciados (atazanavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir)	↑ doravirina ↔ PIs no potenciados	El uso concomitante de PIFELTRO® con PIs no potenciados puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de doravirina (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de dosis cuando PIFELTRO® se coadministra con PIs no potenciados.
Antimicrobacterianos		
rifabutina*	↓ doravirina ↔ rifabutina	El uso concomitante de PIFELTRO® con rifabutina puede causar una disminución en las concentraciones plasmáticas de doravirina (inducción de enzimas CYP3A). Si PIFELTRO® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia)
Agentes Antifúngicos Azólicos		
fluconazol itraconazol ketoconazol* posaconazol voriconazol	↑ doravirina ↔ agentes antifún- gicos azólicos	El uso concomitante de PIFELTRO® con agentes antifúngicos azólicos puede causar un aumento en las concentraciones plasmáticas de PIFELTRO® (inhibición de las enzimas CYP3A). No se requiere ningún ajuste de la dosis de doravirina cuando PIFELTRO® se coadministra con agentes antifúngicos azólicos.
↑ = aumento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio *La interacción entre PIFELTRO® y el fármaco se evaluó en un estudio clínico. †La interacción se evaluó solo con ritonavir. Todas las demás interacciones farmacológicas mostradas se anticipan en función de las vías metabólicas y de eliminación conocidas. PIs = Inhibidores de proteasa		



Fármacos sin Interacciones Observadas o Previstas con PIFELTRO®

Las interacciones farmacológicas con PIFELTRO® y los siguientes fármacos se evaluaron en estudios clínicos y no se necesita un ajuste de la dosis para ninguno de los fármacos: hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio/antiácido que contiene dimeticona, pantoprazol, atorvastatina, un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel, metformina, metadona, midazolam, sofosbuvir/ledipasvir, elbasvir/grazoprevir, dolutegravir, lamivudina o tenofovir DF.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando PIFELTRO se coadministre con abacavir, emtricitabina, enfuvirtida, raltegravir, maraviroc, tenofovir alafenamida, buprenorfina, naloxona, daclatasvir, simeprevir, diltiazem, verapamilo, rosuvastatina, simvastatina, canagliflozina, liraglutida, sitagliptina, lisinopril u omeprazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
General

PIFELTRO® es una tableta que contiene 100 mg de doravirina.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de PIFELTRO® en adultos es una tableta de 100 mg tomada por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Dosis Omitida

Si el paciente pierde una dosis de PIFELTRO®, el paciente debe tomar PIFELTRO® tan pronto como sea posible, a menos que sea casi la hora de la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis a la vez, en su lugar, deberá tomar la siguiente dosis a la hora programada.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de los pacientes adultos más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis de la PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se ha estudiado adecuadamente a PIFELTRO® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y no se ha estudiado en pacientes con diálisis

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajustar la dosis de PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a PIFELTRO® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Coadministración con Rifabutina

Si PIFELTRO® se coadministra con rifabutina, se debe tomar una tableta de PIFELTRO® dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia)

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Con respecto a la solicitud de protección de datos, la Sala remite al interesado al concepto emitido en el numeral 3.1.1.1 de la presente Acta.

La Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201065097.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), la Sala recomienda aprobar el PGR versión 3.0 del producto PIFELTRO.

En cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

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. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.1.1.8. DIENDO® IDELALISIB 100MG TABLETA RECUBIERTA
DIENDO® IDELALISIB 150MG TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20178957 / 20178958
Radicado : 20201066372 / 20201066377
Fecha : 27/03/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Idelalisib
Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) así:

- a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,
- b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento

Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes en presencia de infección sistémica en curso bacteriana, fúngica o vírica.

Se han producido infecciones graves y mortales con idelalisib, incluidas infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) y por citomegalovirus (CMV). Por lo tanto, se debe administrar profilaxis contra la NPJ a todos los pacientes durante todo el tratamiento con idelalisib y durante un periodo de 2 a 6 meses tras la interrupción del tratamiento. La duración de la profilaxis posterior al tratamiento se debe basar en el criterio clínico y tener en cuenta los factores de riesgo de cada paciente tales como el tratamiento concomitante con corticosteroides y la neutropenia prolongada

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas respiratorios en los pacientes durante todo el tratamiento e indicarles que notifiquen con rapidez nuevos síntomas respiratorios.

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección. Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y se debe suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética (RM) preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm³.

Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST ≤ 3 veces el LSN).

Se debe controlar la ALT, la AST y la bilirrubina total en todos los pacientes cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado a partir de entonces. Si se observan elevaciones de la ALT y/o la AST de grado 2 ó superior, se



deben controlar semanalmente la ALT, la AST y la bilirrubina total de los pacientes hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior.

Diarrea/colitis

Se produjeron casos de colitis grave relacionada con el medicamento, relativamente tarde (meses) con respecto al inicio de la terapia, a veces con agravación rápida, pero se resolvieron en pocas semanas con la interrupción de la dosis del medicamento y tratamiento sintomático adicional (p. ej. medicamentos antiinflamatorios, como budesonida entérica).

La experiencia del tratamiento de pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal es muy limitada.

Neumonitis y neumonía organizada

Se han notificado casos de neumonitis y neumonía organizada (algunos con desenlace mortal), con idelalisib. Se debe interrumpir la administración de idelalisib y evaluar a los pacientes que presentan acontecimientos pulmonares graves en busca de una causa explicativa. En caso de diagnóstico de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada, se debe iniciar el tratamiento adecuado e interrumpir de forma permanente el tratamiento con idelalisib.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ o NET, se debe interrumpir inmediatamente la administración de idelalisib y tratar al paciente en consecuencia.

Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A.

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.

Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

Hepatitis crónica

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Idelalisib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Reacciones adversas:

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti- CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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).

Reacción	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones		

Infecciones (incluidas la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y las infecciones por CMV)*	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Aumento de las	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	Rara
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Aumento de los triglicéridos	Muy frecuente	Frecuente

* Engloba infecciones oportunistas e infecciones bacterianas y virales tales como neumonía, bronquitis y sepsis.

** La linfocitosis inducida por idelalisib no debe considerarse progresión de la enfermedad en ausencia de otros hallazgos clínicos.

*** Incluye los términos preferidos dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso, trastorno cutáneo y exantema exfoliativo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones.

Se observaron frecuencias más altas de infecciones en general, incluidas infecciones de grados 3 y 4, en los grupos tratados con idelalisib en comparación con los grupos de control de los estudios clínicos con idelalisib. Las infecciones observadas con mayor frecuencia fueron infecciones del aparato respiratorio y episodios sépticos.

En muchos casos no se identificó el patógeno; no obstante, entre los patógenos identificados, se encontraban patógenos tanto convencionales como oportunistas, incluida la NPJ y el CMV. Casi todos los casos de NPJ, incluidos los casos mortales, se produjeron en ausencia de profilaxis para la NPJ. Se han producido casos de NPJ después de suspender el tratamiento con idelalisib.

Exantema

El exantema fue por lo general leve o moderado y ocasionó la interrupción del tratamiento en el 1,7 % de los sujetos. En los ensayos 312-0116/0117 y 312-0119, se produjo exantema (notificado como dermatitis exfoliativa, exantema, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema pruriginoso y trastorno cutáneo) en el 28,3 % de los sujetos que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y en el 7,7 % de los sujetos que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab). De estos, el 4,9 % de los que recibieron idelalisib + un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) y el 1,0 % de los que recibieron un anticuerpo monoclonal anti-CD20 solamente (rituximab u ofatumumab) presentaron exantema de grado 3, y ningún sujeto sufrió un acontecimiento adverso de grado 4. El exantema se resolvió habitualmente



con tratamiento (p. ej., esteroides tópicos y/u orales, difenhidramina) e interrupción de la dosis en los casos graves.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

En raras ocasiones, se han producido casos de SSJ y NET cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol y amoxicilina). El SSJ o la NET aparecieron dentro del mes siguiente tras la combinación de medicamentos y se han producido casos con desenlace mortal.

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:

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib Inductores de CYP3A

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC_{inf} de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia

Inhibidores de CYP3A/P-gp

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la C_{max} y un aumento del 79 % en la AUC_{inf} de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la C_{max} y de alrededor del 440 % en la AUC_{inf} del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar

sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
ANALGÉSICOS		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTINEOPLÁSICOS		
Inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
ANTICOAGULANTES		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
ANTICONVULSIVANTES		

Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
ANTIDEPRESIVOS		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
ANTIHIPERTENSIVOS		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
ANTINFECCIOSOS		
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS		

Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos. Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida. Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
ALCALOIDES ERGÓTICOS		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma
GLUCOCORTICOIDES		
Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona Budesonida oral	↑ concentraciones séricas ↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica. Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		

Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
AGONISTA BETA INHALADO		
Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA		
Sildenafil Tadalafilo	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Sildenafil, tadalafilo	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.
	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución, considerando incluso una reducción de la dosis, cuando se administre tadalafilo de forma concomitante con idelalisib.
	↑ concentraciones séricas	Para la disfunción eréctil: Hay que actuar con especial precaución y se puede considerar una reducción de la dosis cuando se prescriba sildenafil o tadalafilo con idelalisib, con mayor vigilancia de los acontecimientos adversos.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam (oral), triazolam	↑ concentraciones	No se debe administrar

Buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem	↑ concentraciones séricas	forma concomitante con (oral) o triazolam. Se recomienda vigilar la de los sedantes/hipnóticos y considerarse una reducción de la dosis.
---	---------------------------	---

Sustratos de CYP2C8

In vitro, idelalisib inhibió e indujo CYP2C8, pero se desconoce si esto se traduce en algún efecto in vivo sobre los sustratos de CYP2C8. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de CYP2C8 (paclitaxel).

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp.

La administración concomitante de varias dosis de idelalisib 150 mg dos veces al día a sujetos sanos ocasionó exposiciones similares a rosuvastatina (AUC IC del 90 %: 87, 121) y digoxina (AUC IC del 90 %: 98, 111), lo que sugiere que idelalisib no provoca una inhibición clínicamente relevante de BCRP, OATP1B1/1B3 o P-gp sistémica. No se puede excluir un riesgo de inhibición de la P-gp en el tubo digestivo, que podría ocasionar una mayor exposición a los sustratos sensibles a la P-gp intestinal como dabigatrán etexilato.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
150 mg por vía oral, dos veces al día.

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día.

No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos tóxicos inaceptables.

Si un paciente omite una dosis de Idelalisib y han transcurrido un máximo de 6 horas con respecto a la hora a la que lo toma normalmente, debe tomar la dosis omitida lo antes posible y proseguir con su horario posológico habitual. Si un paciente omite una dosis y han transcurrido más de 6 horas, no debe tomar la dosis omitida, sino simplemente proseguir con su horario posológico habitual.

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de elevación de grado 3 ó 4 de las aminotransferasas (alanina aminotransferasa [ALT]/aspartato aminotransferasa [AST] >5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]). Una vez que los valores hayan retornado al grado 1 ó inferior (ALT/AST ≤3 veces el LSN), se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día.

Si el problema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento. Si el problema recurre, se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib hasta que los valores retornen al grado 1 ó inferior, después de lo cual se puede considerar el reinicio en dosis de 100 mg dos veces al día según el criterio del médico

Diarrea/colitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea/colitis de grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada

Exantema

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de exantema de grado 3 ó 4. Una vez que el exantema haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si el exantema no recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

Neutropenia

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm³. Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥500 por mm³ cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a <1.500/mm ³	RAN 500 a <1.000/mm ³	RAN <500/mm ³
Mantener el tratamiento con Idelalisib.	Mantener el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente.	Interrumpir el tratamiento con Idelalisib. Realizar el RAN al menos semanalmente hasta que sea ≥500/mm ³ y, a continuación, puede reanudar el tratamiento con Idelalisib en dosis de 100 dos veces al día.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar de forma específica la dosis en los pacientes de edad avanzada (edad ≥65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Insuficiencia hepática



No es necesario ajustar la dosis al iniciar el tratamiento con Idelalisib en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Idelalisib se administra por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que deglutan el comprimido entero. El comprimido recubierto no se debe masticar ni machacar. El comprimido recubierto con película se puede tomar acompañado o no de alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201066372 / 20201066377
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201066372 / 20201066377

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe adjuntar estudios adicionales que justifiquen las indicaciones propuestas:

“Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores” y “linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores”.

Adicionalmente, la Sala solicita allegar estudios adicionales que justifiquen la indicación propuesta en combinación con Ofatumumab.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere allegar el anexo correspondiente del PGR contemplando lo planteado en el formato de presentación, justificando la clasificación de los riesgos según los hallazgos de los estudios llevados a cabo hasta el momento, el plan de farmaovigilancia hace referencia a las actividades de farmaovigilancia que se realizarán, donde estas son la captación y reporte de eventos adversos, PSUR/PBRER, señales (farmacovigilancia de rutina) o estudios postcomercialización (farmacovigilancia adicional) y no lo que se encuentra descrito en el formato de presentación.

Finalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.1.1.9 SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20181240982 / 20191124798 / 20201070159
Fecha : 06/04/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada atomizador contiene 32.2mg de esketamina pura

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Spravatotm está indicado para la depresión resistente al tratamiento (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

Contraindicaciones:

Spravatotm está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo grave:

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral.

Spravatotm está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Efecto sobre la presión arterial

Spravatotm puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas. Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatotm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo. Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.
- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.
- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

La administración de Spravatotm puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con Spravatotm. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Spravatotm. La decisión de retrasar o no la terapia con Spravatotm, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que Spravatotm causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos. Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable.

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del aerosol nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de Spravatotm sobre la capacidad para conducir. Antes de la administración de Spravatotm, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado.

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con aerosol nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año.

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de Spravatotm. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de Spravatotm se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud. No se observó evidencia de abuso, mal uso y recreación en los estudios clínicos de Spravatotm.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas de aerosol nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

No se observó evidencia de dependencia, tolerancia o abstinencia en los estudios clínicos de Spravatotm.

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Spravatotm debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatotm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

La supervisión cercana de los pacientes y, en particular, aquellos de alto riesgo debe acompañar el tratamiento, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si presentan estos síntomas.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

Spravatotm fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005), la proporción de pacientes que recibieron Spravato más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el 1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en aerosol nasal. En un estudio a largo plazo, las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron Spravato más AD oral y AD oral más placebo en aerosol nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de Spravato en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes con TRD tratados con Spravato más AD oral (incidencia ≥ 10% y mayor que AD oral más placebo en aerosol, nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, vértigo, disgeusia, hipoestesia, incremento de la presión arterial, ansiedad y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día.

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con TRD tratados con Spravato más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes con TRD tratados con Spravato a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en aerosol nasal

Disociación/cambios en la percepción

Los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina han sido los cambios disociativos/perceptuales (incluyendo distorsión del tiempo y el espacio y los espejismos), la desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/Somnolencia

Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

En los estudios a corto plazo, el tratamiento con Spravato más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento. En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos de fase 3, si los pacientes tenían presión arterial supina $> 140/90$ mmHg ($> 150/90$ mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), la posología se postergó hasta que los niveles de la presión arterial se normalizaran. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes < 65 años fueron 13 mmHg y 9 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravatotm más AD oral en comparación con los incrementos de 6 mmHg y 5 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes ≥ 65 años fueron 16 mmHg y 10 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravatotm más AD oral en comparación con los incrementos de 11 mmHg y 7 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones de la presión arterial pueden ser más altas o más largas en pacientes individuales. Los incrementos de la presión arterial (sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg) ocurrieron en 2% a 11% de los pacientes en los estudios de fase 3 dentro de 1.5 horas después de la administración de Spravatotm y fueron más frecuentes en los pacientes con antecedente de hipertensión en comparación con los pacientes sin antecedente de hipertensión. También pueden ocurrir disminuciones de la presión arterial después de la administración de esketamina.

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales (incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con Spravatotm más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

Spravatotm no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue comparable en los grupos con Spravatotm más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en aerosol nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de $\geq 7\%$ (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con Spravatotm más AD oral en la fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal $\pm$ desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

Spravatotm no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina

Interacciones:

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N- desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4.

Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de esketamina administrada como aerosol nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} de esketamina administrada como un aerosol nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como aerosol nasal

El uso concomitante de Spravatotm con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un aerosol nasal (2 aerosoles de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC_{∞} plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó el AUC_{∞} plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda Spravatotm durante el embarazo. No se han estudiado los riesgos de Spravato durante el embarazo. Los datos humanos en mujeres embarazadas durante estudios clínicos con exposición a esketamina son muy limitados para ser concluyentes. Los estudios en animales con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, muestran evidencia de neurotoxicidad del desarrollo (ver a continuación). No se puede excluir el potencial que la esketamina tenga efectos neurotóxicos en los fetos. Para evitar exponer al feto a esketamina, se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante y hasta 6 semanas después del último tratamiento con Spravato. Si una mujer queda embarazada mientras está siendo tratada con Spravato, se debe discontinuar el tratamiento con esketamina y se debe aconsejar al

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente sobre el riesgo potencial para el feto y las opciones clínicas/ terapéuticas lo antes posible.

ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, administrada por vía intravenosa a altos niveles de dosis anestésica a ratas hembras en el segundo trimestre del embarazo causó anormalidades de células neuronales en los cerebros de sus crías que mostraron cambios de comportamiento y memoria deteriorada hasta la edad adulta joven. Cuando los monos hembra fueron tratados por vía intravenosa con ketamina a altos niveles de dosis anestésica en el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte celular neuronal en los cerebros de sus fetos. La muerte celular neuronal inducida por ketamina también se observó con el tratamiento intraperitoneal o subcutáneo postnatal temprano en cachorros de ratas y ratones, un período de crecimiento rápido del cerebro. Este período de desarrollo cerebral se traduce en el tercer trimestre del embarazo humano. En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas y conejos, ketamina administrada por vía nasal no indujo hallazgos adversos en la cría excepto una reducción en el peso corporal fetal en conejos. No se puede excluir que esketamina induce neurotoxicidad en el desarrollo de los fetos.

Lactancia

No se recomienda Spravatotm en mujeres que están amamantando. Los riesgos de Spravatotm durante la Lactancia no se han estudiado en humanos. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de esketamina en la producción de leche materna, su presencia en la leche materna o los efectos en el lactante. Se espera que esketamina se excrete en la leche materna basado en los datos publicados que muestran la presencia de ketamina en la leche de vaca de vacas expuestas a ketamina administrada por vía intravenosa. Recomendar a las pacientes que no se sometan a la terapia con Spravatotm durante la lactancia o discontinuar la lactancia si se inicia el tratamiento con Spravatotm, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre

Vía de administración: Nasal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Spravatotm debe administrarse junto con un antidepresivo oral (AD).

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de Spravatotm y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

Spravatotm es solo para uso nasal. El dispositivo del aerosol nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos aplicaciones de aerosol (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg), 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de Spravatotm, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración.

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de Spravatotm.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo del aerosol nasal.

Dosis - Adultos

Las recomendaciones de dosificación para spravato™ se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.

Fase de inducción		Fase de mantenimiento
Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/semana):		Semanas 5-8:
Dosis inicial en el día 1*: 56 mg		56 mg u 84 mg una vez a la semana
Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg		A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana **
La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.		Periódicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

* Para pacientes > 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg
** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión.

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses

Grupo etareo: Adultos mayores de 18 años

Condición de venta:
Control especial / Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020010892 de 19 de marzo 2020, en el sentido de:

- Que se revoque el artículo primero de la Resolución No. 2020010892 de 19 de marzo 2020
- Sea aprobada la Evaluación Farmacológica del producto Spravato Spray Nasal (Esketamina)
- Sea aprobado el inserto para el paciente IP e información para prescribir IPP versión Septiembre de 2018, allegado mediante Radicado No. 20181240982

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5, por cuanto existe incertidumbre con relación a su real beneficio al hacer el balance eficacia-seguridad, teniendo en cuenta los efectos adversos potencialmente serios del producto de la referencia, máxime considerando su uso crónico, y la incertidumbre no despejada sobre la real eficacia del producto de la referencia en pacientes en donde esté claramente diagnosticada la condición de epilepsia refractaria. Por consiguientes, la sala considera que se deben allegar estudios adicionales con mayor tiempo de seguimiento en pacientes con depresión mayor refractaria.

3.1.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.1.2.1 PASURTA

Expediente : 20178256

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Radicado : 20201058385
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 70mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:
Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:
Ninguna

Reacciones adversas:
Resumen del perfil toxicológico
Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Participaron en dichos estudios 2656 pacientes en total (1613 en el grupo de Pasurta y 1043 en el del placebo), de los cuales 893 recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas
La Tabla 1 resume las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado. La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$).

Ver Tabla 1 Reacciones adversas con Pasurta
Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Reacciones en la zona de inyección
En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y pasajeras. Por lo general, el dolor en la zona de inyección remitió en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a exantema en la zona de inyección y ningún sujeto tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Inmunogenia
Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumabicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.



En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de formación de anticuerpos antierenumálicos durante la fase de tratamiento de doble enmascaramiento fue del 6,3% (56 de 884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales tenían actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13 de 504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos antierenumálicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó la tensión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán solo. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

Si se omite una dosis de Pasurta, hay que administrarla lo antes posible. Después puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Población geriátrica

Los estudios clínicos de Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años y más para determinar si respondían de forma diferente a los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis ya que la farmacocinética del erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no se metaboliza a través de las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg cada una de Pasurta.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida a opalescente, entre incolora y amarillenta. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Tanto la jeringa precargada como el autoinyector/pluma precargada son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El protector de la aguja dentro del capuchón del autoinyector precargado y el capuchón de la aguja de la cubierta de jeringa precargada contienen goma natural seca (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas en las personas sensibles al látex.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.1.2.2 PASURTA

Expediente : 20178105

Radicado : 20201055327

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Fecha : 09/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 140mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:
Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes. Entendiendo profilaxis como una reducción en la frecuencia de la migraña y su impacto.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Precauciones y advertencias:
Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. En estos pacientes no se dispone de datos de seguridad.

Trazabilidad
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe anotarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Individuos sensibles al látex
El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

Un total de más de 2.500 pacientes (más de 2.600 pacientes-año) han sido tratados con Pasurta en los ensayos clínicos de registro. De éstos, más de 1.300 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 70 mg y 140 mg fueron reacciones en el lugar de inyección (5,6%/4,5%), estreñimiento (1,3%/3,2%), espasmos musculares (0,1%/2,0%) y prurito (0,7%/1,8%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve o moderada. Menos de un 2% de los pacientes en estos ensayos, los abandonaron debido a acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan todas las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Pasurta durante los periodos controlados con placebo de 12 semanas de los ensayos. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Listado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa (término preferente)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^a	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del	Espasmos musculares	Frecuente

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Reacciones en el lugar de inyección ^b	Frecuente
^a Prurito incluye los términos preferentes de prurito generalizado, prurito y erupción prurítica. ^b Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		
^b Ver la siguiente sección “Reacciones en el lugar de inyección”.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En la fase controlada con placebo de 12 semanas de los estudios integrados, las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y la mayoría de carácter transitorio. Hubo 1 caso de abandono en un paciente que recibió la dosis de 70 mg debido a una erupción en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de inyección más frecuentes fueron dolor localizado, eritema y prurito. El dolor en el lugar de inyección remitió normalmente en el plazo de 1 hora tras la administración.

Reacciones cutáneas

Se observaron casos no graves de erupción cutánea, prurito e inflamación/edema, los cuales en la mayoría de casos fueron leves y no condujeron a una interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la incidencia de desarrollar anticuerpos anti-erenumab durante la fase de tratamiento doble ciego fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron una dosis de 70 mg de erenumab (3 de los cuales tenían una actividad neutralizante in vitro) y del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron una dosis de 140 mg de erenumab (ninguno de los cuales tenía una actividad neutralizante in vitro). El desarrollo de anticuerpos anti-erenumab no afectó ni la eficacia ni la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V

Interacciones:

Sobre la base de las vías metabólicas de los anticuerpos monoclonales, no se espera que la administración concomitante de medicamentos tenga ningún efecto sobre la exposición. En estudios con voluntarios sanos, no se observó ninguna interacción con anticonceptivos orales (etinilestradiol/norgestimato) ni con sumatriptán.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

El tratamiento va dirigido a pacientes con al menos 4 días de migraña al mes al inicio del tratamiento con erenumab.

La dosis recomendada es de 70 mg de erenumab cada 4 semanas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg cada 4 semanas.

Cada dosis de 140 mg se administra o bien mediante una inyección subcutánea de 140 mg o mediante dos inyecciones subcutáneas de 70 mg.



Los ensayos clínicos han demostrado que la mayoría de pacientes que respondieron al tratamiento mostraron un beneficio clínico en un plazo de 3 meses. En los pacientes que no han mostrado ninguna respuesta tras 3 meses de tratamiento, se debería considerar la interrupción del tratamiento. A partir de entonces se recomienda evaluar regularmente la necesidad de continuar con el tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Pasurta no ha sido estudiado en pacientes de edad avanzada. No es necesario ningún ajuste de la dosis ya que la edad no afecta a la farmacocinética de erenumab.

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada no es necesario ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está dirigido para ser autoadministrado por el paciente tras recibir la formación adecuada. Las inyecciones también las puede administrar otra persona, que haya sido formada adecuadamente. La inyección se puede administrar en el abdomen, muslos o en la zona externa de la parte superior de los brazos (el brazo sólo se debe utilizar si la inyección la aplica otra persona que no sea el paciente. Se deben alternar los lugares de inyección y las inyecciones no se deben administrar en zonas donde la piel sea sensible, esté dañada, enrojecida o endurecida.

Jeringa precargada

Se debe inyectar todo el contenido de la jeringa precargada de Pasurta. Cada jeringa precargada es para un solo uso y está diseñada para administrar todo el contenido sin que sobre ningún contenido residual.

Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en las instrucciones de uso en el prospecto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 ELIZARIA®

Expediente : 20164753
Radicado : 20191112859 / 20201032563
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Generium Pharmaceutical

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

- Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.

- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria®, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;

- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria® no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria® y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elizaria® sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria®. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria® antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.

Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.

Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria® también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria® y sus posibles síntomas.

Reacciones a la infusión

La administración intravenosa de Elizaria®, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria®, se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemorrágica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria®.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria®, es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa

La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria® mediante el control regular del recuento de plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de 14 ± 2 días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria® se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria®, en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria® debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es $> 50\%$ del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elisaria®. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24 semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas $\leq 25\%$, en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

creatinina sérica $\geq 25\%$ en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero $\geq 25\%$, en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

Reacciones adversas:

El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$) se proporcionan a continuación.

Órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$, $< 1/10$	No común $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$	Muy raro $< 1/10.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo, meningitis meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los	Hinchazón de las articulaciones, trismus		

		huesos, espasmos musculares			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

Pacientes con otras enfermedades

Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

Sobredosis

No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

Interacciones:

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
-------------------	---------------	--------------------------

≥40 kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Síndrome hemolítico-urémico atípico

El curso de tratamiento para pacientes adultos (≥18 años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria® una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria® en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria® cada 14 ± 2 días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria® se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria® en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	

Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado
-------------------------------------	----------	--	---

Poblaciones específicas

Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014948 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019

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.

3.2.2. IDACIO

Expediente : 20177223
Radicado : 20201034579
Fecha : 20/02/2020
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición:
Cada vial con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Adultos:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.



Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines

Psoriasis en placa:

Adultos: tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. IDACIO® ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. IDACIO® induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, IDACIO reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis relacionada con entesitis IDACIO está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional. Psoriasis en placa en pediatría IDACIO está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes



inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con IDACIO no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con IDACIO antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con IDACIO.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con IDACIO deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de IDACIO debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de IDACIO en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con IDACIO, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con IDACIO. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con IDACIO.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con IDACIO, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con IDACIO en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos



pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con IDACIO. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben IDACIO deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con IDACIO.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioisimicosis, blastomycosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal.

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de IDACIO y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de IDACIO en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias

En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores

concomitantemente.

Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con IDACIO.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con IDACIO.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de IDACIO e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine cáucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben IDACIO. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con IDACIO en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de Farnes Biológicos o Antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros Farnes biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos, macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con IDACIO.

Los pacientes que se tratan con IDACIO pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar IDACIO en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con IDACIO puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con IDACIO, la terapia debe discontinuarse.

Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación

Investigaciones	común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.
* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas. ** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.		

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por Pneumocystis carinii, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil. Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn. Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).



La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e	Diverticulitis.
Sistema/órgano	Reacción adversa
infestaciones	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:
Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de IDACIO para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con IDACIO.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con IDACIO.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con IDACIO.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, IDACIO puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Pediatría Artritis Idiopática Juvenil Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de IDACIO recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

IDACIO no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de IDACIO recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)		Peso corporal total (Kg)											
10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3 0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	
130	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140	0.4 0.8*	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7		
150	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*		
160	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*		
170	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*			
180	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*				

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m2 de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)		Peso corporal total (Kg)										
10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3								
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4						
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5				
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
120	0.3 0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
130	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140	0.4 0.8*	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	
150	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*		
180	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*			

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

IDACIO no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- ☐ Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.
- ☐ Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- ❑ Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- ❑ Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

IDACIO no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de IDACIO es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de IDACIO en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de IDACIO en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

3.2.3. TERROSA® TERIPARATIDA 250MCG/ML

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20177308
Radicado : 20201036011
Fecha : 21/02/2020
Interesado : Gedeon Richter PLC

Composición:
Cada mL contiene 0.250 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Terrosa está indicado en adultos para:

- El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera.
- Tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.

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

Precauciones y advertencias:
Terrosa puede aumentar el calcio en su sangre u orina.

Consulte a su médico antes o mientras esté utilizando Terrosa:
-Si usted tiene continuamente náuseas, vómitos, estreñimiento, baja energía o debilidad muscular dígaselo a su médico. Estos pueden ser síntomas de que hay demasiado calcio en su sangre.
-Si usted sufre de cálculos en el riñón o ha tenido cálculos en el riñón.
-Si usted sufre de problemas de riñón (insuficiencia renal moderada) debe decírselo a su médico.

Algunos pacientes, tras las primeras dosis de Terrosa, sufren mareos o aumento de la frecuencia cardíaca. Para las primeras dosis, utilice Terrosa en un lugar donde pueda sentarse o tumbarse inmediatamente si se marea.
El tiempo de tratamiento recomendado de 24 meses no debe ser excedido.
Antes de insertar un cartucho en Terrosa Pen anote el número de lote (Lote) del cartucho y la fecha de la primera inyección en un calendario. También se debe apuntar la fecha de la primera inyección en el estuche de Terrosa (ver el espacio provisto en la caja).
Terrosa no debe utilizarse en adultos en crecimiento.

Niños y adolescentes:
Terrosa no debe utilizarse en niños y adolescentes (menores de 18 años).
Otros medicamentos y Terrosa:
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.
Esto es importante porque algunos medicamentos (p. ej. digoxina/digitálicos, un medicamento empleado para tratar enfermedades cardíacas) pueden interactuar con teriparatida.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia:

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

Conducción y uso de máquinas:

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

Terrosa contiene sodio:

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

Reacciones adversas:

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

Los efectos adversos más frecuentes son:

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

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

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

Otros efectos adversos son:

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

- Aumento de los niveles de colesterol en sangre
- Depresión
- Dolor neuropático en la pierna
- Sensación de desvanecimiento
- Sensación de que todo da vueltas
- Palpitaciones irregulares
- Dificultad para respirar
- Aumento de la sudoración
- Calambres musculares
- Pérdida de energía
- Cansancio
- Dolor de pecho

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tensión arterial baja
- Acidez de estómago (dolor o sensación de ardor justo debajo del esternón)
- Vómitos
- Hernia del tubo que lleva la comida hasta su estómago (hernia de hiato)
- Hemoglobina baja o bajo recuento de glóbulos rojos (anemia)

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

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

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

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

Interacciones:

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

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

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

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Terrosa puede administrarse con o sin comida.

Si usa más Terrosa del que debe:

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

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

Si olvidó usar Terrosa

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

Si interrumpe el tratamiento con Terrosa

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

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

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad

Grupo etario: Adultos (mayores de 18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 1.4 del Plan de Gestión de Riesgos del producto Terrosa, se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

Aclarar si el formulario de seguimiento dirigido para osteosarcoma incluido en el PGR solicita aprobación, ya que esto no se encuentra marcado en el formato de presentación del producto.

Finalmente, en lo referente a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. PRADAXA® 75 mg

Expediente : 19993896
Radicado : 20191106601 / 20201012545
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 86.48 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 75.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

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. 2019056646, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019056646 del 16 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 75mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106601 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la negación de modificación de indicaciones conceptuada en el Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4. aplica únicamente para la concentración de Pradaxa 150 mg y que, una vez revisados los argumentos presentados por el interesado, la información farmacológica del producto debe figurar así:

Indicaciones:

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Nueva Dosificación:

Posología

Adultos

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis recomendada de PRADAXA® es 220 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con insuficiencia renal moderada están expuestos a un riesgo incrementado de sangrado. Para dichos pacientes, la dosis

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendada de PRADAXA® es 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 28-35 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse de por vida.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Insuficiencia renal

La función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min); el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado (ver “Contraindicaciones”).

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este abordaje.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de PRADAXA® una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Los pacientes de 80 años o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).



No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Ver también “Posología y administración en insuficiencia renal”.

Peso

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario, pero se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores potentes de glucoproteína P, como amiodarona, quinidina o verapamilo

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con PRADAXA® (ver “Interacciones”). Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con PRADAXA®. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con PRADAXA® y verapamilo.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P (ver “PK en poblaciones específicas”), antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”). En los pacientes con uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales
Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a PRADAXA®

PRADAXA® debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK)



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de PRADAXA® dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (ver “Propiedades farmacológicas”).

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con PRADAXA® en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia (ver “Propiedades farmacológicas”).



Dosis omitidas

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Continuar con las dosis diarias restantes de PRADAXA® a la misma hora del día siguiente.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia.

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral. (12 horas para 150 mg)

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)).

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad conocida al Dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.**

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
- Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hemorragia

Tal como sucede con todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe utilizarse con precaución en los cuadros en que exista un riesgo aumentado de sangrado. El sangrado puede producirse en cualquier lugar anatómico durante el tratamiento con PRADAXA®. Ante un descenso inexplicable de los valores de hemoglobina y/o hematocrito o de la presión arterial, deberá examinarse al paciente para localizar el origen del posible sangrado.

Para situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) (ver las secciones “Cirugías e intervenciones”, “Fase preoperatoria” y “Sobredosis”).

El tratamiento con PRADAXA® no requiere de un control de la actividad anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA® y se han informado falsos positivos de elevaciones en los valores de RIN. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen disponibles diversas pruebas para evaluar la actividad anticoagulante, tales como la prueba del tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación por ecarina (ecarin clotting time, ECT) y la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la prueba de TT. En el caso de que no estuviera disponible el método de ECT o de TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, un valor de aPTT de más de 2,0-3,0 veces el rango normal en el nivel valle estuvo asociado con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de la exposición al fármaco en los pacientes con función renal disminuida, incluidos aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. PRADAXA® está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min).

Debe interrumpirse el uso de PRADAXA® en los pacientes que desarrollen falla renal aguda.

Acta No. 11 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciertos factores, tales como un deterioro de la función renal (ClCr 30-50 ml/min), edad ≥ 75 años o coadministración con inhibidores potentes de la glucoproteína P (P-gp) están asociados con niveles plasmáticos incrementados de dabigatrán. La presencia de uno o varios de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado (ver “Posología y administración”).

El uso concomitante de PRADAXA® junto con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en las dosis necesarias para mantener permeable un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfipirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la P-gp tales como, entre otros, itraconazol, tacrolimús, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

Se ha demostrado que el uso concomitante de PRADAXA® con la combinación a dosis fija de los inhibidores de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir incrementa la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado (ver “PK en poblaciones específicas”).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede involucrar una interacción farmacodinámica, lo cual podría dar lugar a un riesgo incrementado de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN).

Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación por ecarina (ECT), o un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) que no supere el límite normal superior (LNS) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia (p. ej., un traumatismo importante o una biopsia reciente, o endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación estrecha del paciente (en pos de signos de sangrado o anemia).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Se ha comprobado que los AINE administrados para la analgesia perioperatoria a corto plazo no están asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran en forma conjunta con PRADAXA®. Existe evidencia clínica limitada en torno al uso de AINE comunes con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con PRADAXA®, la cual no brinda ningún indicio de un riesgo adicional de sangrado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥ 75 años.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp

El uso concomitante de PRADAXA® con un inductor potente de la P-gp como es la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También es dable esperar que otros inductores de la P-gp, tales como la hierba de San Juan o la carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y, por lo tanto, deben coadministrarse con precaución (ver “Interacciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico (especialmente aquellos con triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos) tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Si bien la eficacia de Pradaxa está establecida para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso, no ha sido estudiada específicamente en la subpoblación de pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Por consiguiente, se recomienda considerar cuidadosamente todas las opciones de tratamiento (incluido el tratamiento estándar tal como antagonistas de la vitamina K) antes del uso de Pradaxa en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Cirugías e intervenciones

Los pacientes bajo tratamiento con PRADAXA® que sean sometidos a una cirugía o a procedimientos invasivos tienen un riesgo incrementado de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de una suspensión temporal de PRADAXA® (ver “Farmacocinética”).

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver “Dosis y administración”).

Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, existe un agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) capaz de revertir la acción de PRADAXA®.

La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.

El tratamiento con PRADAXA® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria

Antes de la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de PRADAXA® puede interrumpirse temporalmente, en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de PRADAXA® para la rápida reversión del efecto anticoagulante (ver la sección “Cirugías e intervenciones”).

Intervención/cirugía aguda:

La administración de PRADAXA® debe interrumpirse temporalmente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

Intervención/cirugía programada:

De ser posible, PRADAXA® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En los pacientes con un riesgo incrementado de sangrado o en los casos de cirugía mayor en los que puede ser necesaria una hemostasia completa, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta. Esto debe ser tomado en consideración antes de realizar cualquier procedimiento (ver la Tabla 1 y también la sección “Farmacocinética”).

En la Tabla 1 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Tabla 1 Resumen de las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal (ClCr en ml/min)	Vida media estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥50 - <80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30 - <50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

*Para acceder a información más detallada, ver la Tabla 13 en la sección “Farmacocinética”

PRADAXA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) pero, si se diera el caso, la administración de PRADAXA® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia raquídea pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de un hematoma espinal o epidural puede resultar incrementado en los casos de punción traumática o repetitiva y también por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras la remoción de un catéter, debe dejarse transcurrir un intervalo de por lo menos 1 hora antes de la administración de la primera dosis de PRADAXA®. Estos pacientes requieren de una observación frecuente en pos de signos y síntomas neurológicos de hematomas espinales o epidurales.

Período posprocedimiento

El tratamiento con PRADAXA® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.



Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a este fármaco. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con capacidad para procrear deben evitar el embarazo durante el tratamiento con PRADAXA®; asimismo, las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con PRADAXA® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles. Los estudios preclínicos de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de PRADAXA® se evaluó en un total de 38 141 pacientes en 11 estudios clínicos; de ellos, se investigaron 23 393 pacientes tratados con PRADAXA®.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10 795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados. De dichos 10 795 pacientes, 6684 fueron tratados con una dosis de 150 o 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY, en el cual se investigó la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12 042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De dichos pacientes, 6059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE) un total de 2114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP aguda) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de



pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados por una cirugía programada de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días),

el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (tratamiento prolongado de hasta 3 años),

el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses)

y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses)

tuvieron reacciones adversas.

Sangrado

El sangrado es la reacción adversa más relevante de PRADAXA®; se produjeron sangrados de diverso tipo o severidad, según la indicación, en aproximadamente el 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo con este fármaco por una cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6 % anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y en el 14,4 % de los pacientes con TVP/EP aguda. En el estudio RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

Si bien es un evento raro en términos de frecuencia en los estudios clínicos, existe la posibilidad de que se produzca sangrado importante o grave, los cuales, independientemente de su localización, pueden tener desenlaces incapacitantes, potencialmente fatales o incluso fatales.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los sangrados importantes cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado con un descenso en los valores de hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o bien un sangrado que requiere una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de concentrado de células sanguíneas.
- Sangrado sintomático en un órgano o un área críticos: sangrado intraocular, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal o sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico.

Los sangrados importantes fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneano sintomático, descenso en los valores de hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado de células sanguíneas; sangrado asociado con hipotensión que requiere del uso de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requiere intervención quirúrgica.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los sujetos aleatorizados al tratamiento con dabigatrán etexilato en una posología de 110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de eventos potencialmente fatales de sangrado, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y sangrados intracraneanos en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas concentraciones de dabigatrán etexilato tuvieron también una tasa de sangrado total significativamente menor desde el punto de vista estadístico. Los sujetos asignados aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados importantes en comparación con aquellos tratados con warfarina (cociente de riesgo de 0,81, $p = 0,0027$).

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La definición del evento hemorrágico mayor (major bleeding event, MBE) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos hemorrágicos mayores (cociente de riesgo 0,60 (0,36; 0,99)).
- Eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (clinically relevant bleeding events, CRBE) (cociente de riesgo 0,56 (0,45; 0,71)).
- Cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,67 (0,59; 0,77)).

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

La definición de los MBE se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (cociente de riesgo 0,55 (0,41; 0,72), $p < 0,0001$) y cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,71 (0,61; 0,83), $p < 0,0001$).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más.
- Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre total.
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal.

En el estudio RE-SONATE, las tasas de MBE fueron bajas (2 pacientes con MBE (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con MBE (0 %) para placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de todos los estudios comparativos informadas en cualquier grupo de tratamiento, por población, se presentan en los listados que se brindan a continuación, clasificadas por sistema y órgano (SOC) y términos preferentes del MedDRA. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas identificadas que son aplicables a todas estas cuatro indicaciones. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas identificadas específicas de cada indicación.

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la forma de acción farmacológica del dabigatrán etexilato y representan eventos asociados con el sangrado que pueden producirse en diferentes zonas anatómicas u órganos.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes tratados para la prevención de la TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de dabigatrán etexilato se ubicaron dentro del mismo rango que aquel de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias de reacciones adversas de dabigatrán etexilato observadas en los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular se ubicaron en el rango de la warfarina, a excepción de los trastornos gastrointestinales, los cuales se produjeron con una mayor incidencia en las ramas de tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes que recibieron PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 2 Reacciones adversas

Reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos posteriores a la comercialización en:
- Programa de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor. - Prevención del accidente cerebrovascular tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada. - Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.
<u>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</u>
Anemia, trombocitopenia
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>
Hipersensibilidad al fármaco, lo que incluye prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo*, angioedema* y reacción anafiláctica*
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>
Hemorragia intracraneana
<u>Trastornos vasculares</u>
Hematoma, hemorragia
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>
Epistaxis, hemoptisis
<u>Trastornos gastrointestinales</u>

Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluida úlcera esofágica, gastroesofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hemorragia cutánea, alopecia*

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Hemartrosis

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia urogenital

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hemorragia traumática, hemorragia en el lugar de la incisión

* incluidos los datos posteriores a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas específicas adicionales identificadas, clasificadas por indicación

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Trastornos vasculares

Hemorragia de herida

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Secreción sanguinolenta

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hematoma posprocedimiento, hemorragia posprocedimiento, anemia posoperatoria, secreción posprocedimiento, secreción de la herida

Procedimientos médicos y quirúrgicos

Drenaje de herida, drenaje posprocedimiento

Prevención del accidente cerebrovascular, la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular: Ninguno.
Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda. Ninguno.
Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: Ninguno.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de PRADAXA® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluidos los antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado. (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen ningún efecto in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 en los seres humanos. Por lo tanto, no es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con dicho sistema con la administración de dabigatrán etexilato o dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Interacciones con la glucoproteína P

Inhibidores de la glucoproteína P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) conducirá a concentraciones plasmáticas incrementadas de dabigatrán.

La administración concomitante de un tratamiento sistémico con ketoconazol está contraindicada.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Para el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver “Posología y administración” y “PK en poblaciones específicas”.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Para el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.



En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Amiodarona

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,6 (+60 %) en presencia de amiodarona (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Verapamilo

Cuando PRADAXA® (150 mg) se coadministró con verapamilo oral, los valores de C_{max} y AUC de dabigatrán se vieron incrementados, pero la magnitud de este cambio difiere según el momento de la administración y la formulación del verapamilo (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Quinidina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,5 (+53 %) en presencia de quinidina (ver “PK en poblaciones específicas”).

Claritromicina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó a razón de aproximadamente un 19 % en presencia de claritromicina sin ninguna inquietud en términos de seguridad a nivel clínico (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ketoconazol

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica (ver “Contraindicaciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Dronedarona

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,1 (+114 %) tras la administración de una dosis única de dronedarona y por un factor de 2,4 (+136 %) luego de la administración de dosis múltiples de dicho fármaco (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ticagrelor

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,46 (+46 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,73 (+73 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato.

La exposición en estado de equilibrio dinámico a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,26 (+26 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,49 (+49 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con 110 mg de dabigatrán etexilato. El aumento de la exposición fue menos pronunciado cuando se administró la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg dos horas después de la toma de dabigatrán (+27 %).

Sustrato de la glucoproteína P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando PRADAXA® se coadministró con digoxina, no se observó ningún cambio en relación con la digoxina

y tampoco ningún cambio clínico relevante en la exposición al dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Inductores de la glucoproteína P
Luego de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina administrada una vez al día, los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de dabigatrán total se redujeron en un 67 % y un 66 %, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse (ver “Advertencias y precauciones especiales” y “PK en poblaciones específicas”)

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios
No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfipirazona.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC _{τ,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monotratamientos. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC _{τ,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

La Sala recomienda negar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.2. PRADAXA® 110 mg

Expediente : 19993897

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191106604 / 20201012537
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 126.83 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 110.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

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. 2019057125, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057125 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 110mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106604 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la negación de modificación de indicaciones conceptuada en el Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4. aplica únicamente para la concentración de Pradaxa 150 mg y que, una vez revisados los argumentos presentados por el interesado, la información farmacológica del producto debe figurar así:

Indicaciones:

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

**Nueva Dosificación:
Posología**

Adultos

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis recomendada de PRADAXA® es 220 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con insuficiencia renal moderada están expuestos a un riesgo incrementado de sangrado. Para dichos pacientes, la dosis recomendada de PRADAXA® es 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 28-35 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse de por vida.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Insuficiencia renal

La función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal grave



(ClCr <30 ml/min); el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado (ver “Contraindicaciones”).

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este abordaje.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:



En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de PRADAXA® una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Los pacientes de 80 años o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro



o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Ver también “Posología y administración en insuficiencia renal”.

Peso

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario, pero se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores potentes de glucoproteína P, como amiodarona, quinidina o verapamilo

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con PRADAXA® (ver “Interacciones”). Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con PRADAXA®. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con PRADAXA® y verapamilo.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.



No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P (ver “PK en poblaciones específicas”), antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”). En los pacientes con uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:



Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a PRADAXA®

PRADAXA® debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.
- ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **CICr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de CICr del paciente, según se indica a continuación:

- **CICr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **CICr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de PRADAXA® dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (ver “Propiedades farmacológicas”).

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con PRADAXA® en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia (ver “Propiedades farmacológicas”).

Dosis omitidas

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Continuar con las dosis diarias restantes de PRADAXA® a la misma hora del día siguiente.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.



Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia.

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral. (12 horas para 150 mg)

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)).

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al Dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
- Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de hemorragia

Tal como sucede con todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe utilizarse con precaución en los cuadros en que exista un riesgo aumentado de sangrado. El sangrado puede producirse en cualquier lugar anatómico durante el tratamiento con PRADAXA®. Ante un descenso inexplicable de los valores de hemoglobina y/o hematocrito o de la presión arterial, deberá examinarse al paciente para localizar el origen del posible sangrado.

Para situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) (ver las secciones “Cirugías e intervenciones”, “Fase preoperatoria” y “Sobredosis”).

El tratamiento con PRADAXA® no requiere de un control de la actividad anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA® y se han informado falsos positivos de elevaciones en los valores de RIN. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen disponibles diversas pruebas para evaluar la actividad anticoagulante, tales como la prueba del tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación por ecarina (ecarin clotting time, ECT) y la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la prueba de TT. En el caso de que no estuviera disponible el método de ECT o de TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, un valor de aPTT de más de 2,0-3,0 veces el rango normal en el nivel valle estuvo asociado con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de la exposición al fármaco en los pacientes con función renal disminuida, incluidos aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. PRADAXA® está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min).

Debe interrumpirse el uso de PRADAXA® en los pacientes que desarrollen falla renal aguda.

Ciertos factores, tales como un deterioro de la función renal (ClCr 30-50 ml/min), edad ≥75 años o coadministración con inhibidores potentes de la glucoproteína P (P-gp) están asociados con niveles plasmáticos incrementados de dabigatrán. La presencia de uno o varios de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado (ver “Posología y administración”).

El uso concomitante de PRADAXA® junto con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en las dosis necesarias para mantener permeable un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfipirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la P-gp tales como, entre otros, itraconazol, tacrolímús, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.



Se ha demostrado que el uso concomitante de PRADAXA® con la combinación a dosis fija de los inhibidores de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir incrementa la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado (ver “PK en poblaciones específicas”).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede involucrar una interacción farmacodinámica, lo cual podría dar lugar a un riesgo incrementado de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN).

Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación por ecarina (ECT), o un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) que no supere el límite normal superior (LNS) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia (p. ej., un traumatismo importante o una biopsia reciente, o endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación estrecha del paciente (en pos de signos de sangrado o anemia).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Se ha comprobado que los AINE administrados para la analgesia perioperatoria a corto plazo no están asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran en forma conjunta con PRADAXA®. Existe evidencia clínica limitada en torno al uso de AINE comunes con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con PRADAXA®, la cual no brinda ningún indicio de un riesgo adicional de sangrado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥75 años.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp

El uso concomitante de PRADAXA® con un inductor potente de la P-gp como es la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También es dable esperar que otros inductores de la P-gp, tales como la hierba de San Juan o la carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y, por lo tanto, deben coadministrarse con precaución (ver “Interacciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con síndrome antifosfolipídico (especialmente aquellos con triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos) tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Si bien la eficacia de Pradaxa está establecida para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso, no ha sido estudiada específicamente en la subpoblación de pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Por consiguiente, se recomienda considerar cuidadosamente todas las opciones de tratamiento (incluido el tratamiento estándar tal como antagonistas de la vitamina K) antes del uso de Pradaxa en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Cirugías e intervenciones

Los pacientes bajo tratamiento con PRADAXA® que sean sometidos a una cirugía o a procedimientos invasivos tienen un riesgo incrementado de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de una suspensión temporal de PRADAXA® (ver “Farmacocinética”).

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver “Dosis y administración”).

Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, existe un agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) capaz de revertir la acción de PRADAXA®.

La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.

El tratamiento con PRADAXA® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria

Antes de la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de PRADAXA® puede interrumpirse temporalmente, en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de PRADAXA® para la rápida reversión del efecto anticoagulante (ver la sección “Cirugías e intervenciones”).

Intervención/cirugía aguda:

La administración de PRADAXA® debe interrumpirse temporalmente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

Intervención/cirugía programada:

De ser posible, PRADAXA® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En los pacientes con un riesgo incrementado de sangrado o en los casos de cirugía mayor en los que puede ser necesaria una hemostasia completa, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta. Esto debe

ser tomado en consideración antes de realizar cualquier procedimiento (ver la Tabla 1 y también la sección “Farmacocinética”).

En la Tabla 1 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Tabla 1 Resumen de las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal (ClCr en ml/min)	Vida media estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥50 - <80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30 - <50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

*Para acceder a información más detallada, ver la Tabla 13 en la sección “Farmacocinética”

PRADAXA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) pero, si se diera el caso, la administración de PRADAXA® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia raquídea pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de un hematoma espinal o epidural puede resultar incrementado en los casos de punción traumática o repetitiva y también por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras la remoción de un catéter, debe dejarse transcurrir un intervalo de por lo menos 1 hora antes de la administración de la primera dosis de PRADAXA®. Estos pacientes requieren de una observación frecuente en pos de signos y síntomas neurológicos de hematomas espinales o epidurales.

Período posprocedimiento

El tratamiento con PRADAXA® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a este fármaco. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con capacidad para procrear deben evitar el embarazo durante el tratamiento con PRADAXA®; asimismo, las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con PRADAXA® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia.



Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles. Los estudios preclínicos de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de PRADAXA® se evaluó en un total de 38 141 pacientes en 11 estudios clínicos; de ellos, se investigaron 23 393 pacientes tratados con PRADAXA®.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10 795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados. De dichos 10 795 pacientes, 6684 fueron tratados con una dosis de 150 o 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY, en el cual se investigó la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12 042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De dichos pacientes, 6059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE) un total de 2114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP aguda) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados por una cirugía programada de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días),

el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (tratamiento prolongado de hasta 3 años),

el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses)

y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses)

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuvieron reacciones adversas.

Sangrado

El sangrado es la reacción adversa más relevante de PRADAXA®; se produjeron sangrados de diverso tipo o severidad, según la indicación, en aproximadamente el 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo con este fármaco por una cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6 % anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y en el 14,4 % de los pacientes con TVP/EP aguda. En el estudio RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.

Si bien es un evento raro en términos de frecuencia en los estudios clínicos, existe la posibilidad de que se produzca sangrado importante o grave, los cuales, independientemente de su localización, pueden tener desenlaces incapacitantes, potencialmente fatales o incluso fatales.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los sangrados importantes cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado con un descenso en los valores de hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o bien un sangrado que requiere una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de concentrado de células sanguíneas.
- Sangrado sintomático en un órgano o un área críticos: sangrado intraocular, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal o sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico.

Los sangrados importantes fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneano sintomático, descenso en los valores de hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado de células sanguíneas; sangrado asociado con hipotensión que requiere del uso de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requiere intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados al tratamiento con dabigatrán etexilato en una posología de 110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de eventos potencialmente fatales de sangrado, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y sangrados intracraneanos en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas concentraciones de dabigatrán etexilato tuvieron también una tasa de sangrado total significativamente menor desde el punto de vista estadístico. Los sujetos asignados aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados importantes en comparación con aquellos tratados con warfarina (cociente de riesgo de 0,81, $p = 0,0027$).

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.



La definición del evento hemorrágico mayor (major bleeding event, MBE) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos hemorrágicos mayores (cociente de riesgo 0,60 (0,36; 0,99)).
- Eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (clinically relevant bleeding events, CRBE) (cociente de riesgo 0,56 (0,45; 0,71)).
- Cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,67 (0,59; 0,77)).

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

La definición de los MBE se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (cociente de riesgo 0,55 (0,41; 0,72), $p < 0,0001$) y cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,71 (0,61; 0,83), $p < 0,0001$).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más.
- Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre total.
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal.

En el estudio RE-SONATE, las tasas de MBE fueron bajas (2 pacientes con MBE (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con MBE (0 %) para placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de todos los estudios comparativos informadas en cualquier grupo de tratamiento, por población, se presentan en los listados que se brindan a continuación, clasificadas por sistema y órgano (SOC) y términos preferentes del MedDRA. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas identificadas que son aplicables a todas estas cuatro indicaciones. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas identificadas específicas de cada indicación.

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la forma de acción farmacológica del dabigatrán etexilato y representan eventos asociados con el sangrado que pueden producirse en diferentes zonas anatómicas u órganos.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes tratados para la prevención de la TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de dabigatrán etexilato se ubicaron dentro del mismo rango que aquel de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias de reacciones adversas de dabigatrán etexilato observadas en los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular se ubicaron en el rango de la warfarina, a excepción de los trastornos gastrointestinales, los cuales se produjeron con una mayor incidencia en las ramas de tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes que recibieron PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 2 Reacciones adversas

Reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos posteriores a la comercialización en: - Programa de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor. - Prevención del accidente cerebrovascular tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. - Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada. - Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.
<u>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</u> Anemia, trombocitopenia
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u> Hipersensibilidad al fármaco, lo que incluye prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo*, angioedema* y reacción anafiláctica*
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Hemorragia intracraneana
<u>Trastornos vasculares</u> Hematoma, hemorragia
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Epistaxis, hemoptisis
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluida úlcera esofágica, gastroesofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia
<u>Trastornos hepatobiliares</u> Función hepática anormal
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> Hemorragia cutánea, alopecia*
<u>Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo</u> Hemartrosis

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia urogenital

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

Hemorragia traumática, hemorragia en el lugar de la incisión

* incluidos los datos posteriores a la comercialización

**Tabla 3 Reacciones adversas específicas adicionales identificadas,
clasificadas por indicación**

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor: <u>Trastornos vasculares</u> Hemorragia de herida <u>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</u> Secreción sanguinolenta <u>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</u> Hematoma posprocedimiento, hemorragia posprocedimiento, anemia posoperatoria, secreción posprocedimiento, secreción de la herida <u>Procedimientos médicos y quirúrgicos</u> Drenaje de herida, drenaje posprocedimiento
Prevención del accidente cerebrovascular, la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular: Ninguno.
Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda. Ninguno.
Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: Ninguno.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de PRADAXA® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluidos los antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado. (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen ningún efecto in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 en los seres humanos. Por lo tanto, no es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con dicho sistema con la administración de dabigatrán etexilato o dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Interacciones con la glucoproteína P

Inhibidores de la glucoproteína P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) conducirá a concentraciones plasmáticas incrementadas de dabigatrán.

La administración concomitante de un tratamiento sistémico con ketoconazol está contraindicada.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Para el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver “Posología y administración” y “PK en poblaciones específicas”.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Para el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Amiodarona

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,6 (+60 %) en presencia de amiodarona (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Verapamilo

Cuando PRADAXA® (150 mg) se coadministró con verapamilo oral, los valores de C_{max} y AUC de dabigatrán se vieron incrementados, pero la magnitud de este cambio difiere según el momento de la administración y la formulación del verapamilo (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:



En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Quinidina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,5 (+53 %) en presencia de quinidina (ver “PK en poblaciones específicas”).

Claritromicina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó a razón de aproximadamente un 19 % en presencia de claritromicina sin ninguna inquietud en términos de seguridad a nivel clínico (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ketoconazol

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica (ver “Contraindicaciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Dronedarona

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,1 (+114 %) tras la administración de una dosis única de dronedarona y por un factor de 2,4 (+136 %) luego de la administración de dosis múltiples de dicho fármaco (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ticagrelor

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,46 (+46 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,73 (+73 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato.

La exposición en estado de equilibrio dinámico a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,26 (+26 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,49 (+49 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con 110 mg de dabigatrán etexilato. El aumento de la exposición fue menos pronunciado cuando se administró la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg dos horas después de la toma de dabigatrán (+27 %).

Sustrato de la glucoproteína P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando PRADAXA® se coadministró con digoxina, no se observó ningún cambio en relación con la digoxina y tampoco ningún cambio clínico relevante en la exposición al dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Inductores de la glucoproteína P

Luego de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina administrada una vez al día, los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de dabigatrán total se redujeron en un 67 % y un 66 %, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse (ver “Advertencias y precauciones especiales” y “PK en poblaciones específicas”).

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfinpirazona.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC _{t,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC _{t,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

La Sala recomienda negar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.3. PRADAXA® 150 mg

Expediente : 20015718
Radicado : 20191106607 / 20201012542
Fecha : 23/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada cápsula dura contiene 172.95 mg de Dabigatrán etexilato mesilato equivalente a 150.0 mg de Dabigatrán etexilato

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular. Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda. Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- 1. Hipersensibilidad conocida al dabigatran o a alguno de los excipientes del producto.
- 2. Pacientes con insuficiencia renal severa (depuracion de creatinina < 30 ml/min).



3. Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
4. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
5. Pacientes con intervención espinal o catéter epidural durante la primera hora después de su remoción.
6. Tratamiento sistémico concomitante con ketoconazol.
7. Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

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. 2019057126, en el sentido de:

- Revocar la Resolución de negación No. 2019057126 del 17 de Diciembre del 2019 para el producto Pradaxa 150mg y se solicita tener en cuenta la información para prescribir No. V_21 del 12 de abril de 2019 y el inserto No. 2019ABR12_V21, ajustados al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4., por lo que las indicaciones para los productos Pradaxa quedarían de la siguiente forma:

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente

Pradaxa 75 mg

Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Pradaxa 110 mg

Prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieran cirugía ortopédica mayor.

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Pradaxa 150 mg

Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Adicionalmente el interesado solicita la entidad se pronuncie mediante Acto administrativo sobre la aprobación de los demás puntos evaluados mediante Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4., y solicitados mediante Radicado No. 20191106607 del 6 de junio de 2019, los cuales son:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2019ABR12_V21
- Información para prescribir versión No. V_21

Teniendo en cuenta que la ampliación de indicaciones solo fue solicitada para Pradaxa 150mg, y por ende no debe haber pronunciamiento sobre modificación de indicaciones para Pradaxa 75mg y Pradaxa 110mg.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Finalmente, el interesado solicita que en acto administrativo sea tenida en cuenta que la modalidad del registro sanitario corresponde a IMPORTAR y VENDER.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la negación de modificación de indicaciones conceptuada en el Acta No. 13 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4. aplica únicamente para la concentración de Pradaxa 150 mg y que, una vez revisados los argumentos presentados por el interesado, la información farmacológica del producto debe figurar así:

Indicaciones:

Prevención del accidente cerebro vascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

Nueva Dosificación:

Posología

Adultos

Prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV)

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis recomendada de PRADAXA® es 220 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con insuficiencia renal moderada están expuestos a un riesgo incrementado de sangrado. Para dichos pacientes, la dosis recomendada de PRADAXA® es 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 10 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención de la tromboembolia venosa (TEV) luego de una cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola (110 mg), y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas una vez al día durante un total de 28-35 días. Si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse de por vida.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

La dosis diaria recomendada de PRADAXA® es 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día. El tratamiento puede continuarse de por vida dependiendo del riesgo de cada caso en particular.

Niños

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

PRADAXA® no ha sido investigado en pacientes de <18 años. El tratamiento con PRADAXA® en niños no está recomendado.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente.

PRADAXA® se encuentra en fase de investigación en pacientes de <18 años.

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de este producto en los niños. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con PRADAXA® en los niños.

Insuficiencia renal

La función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). No hay datos que avalen el uso en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min); el tratamiento con PRADAXA® en esta población no está recomendado (ver “Contraindicaciones”).

La función renal debe ser evaluada durante el tratamiento en ciertas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que dicha función podría reducirse o deteriorarse (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).



El dabigatrán puede eliminarse mediante diálisis; existe experiencia clínica limitada de los estudios clínicos en torno a la utilidad de este abordaje.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a 150 mg una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), la función renal debe controlarse como mínimo una vez al año.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con valores de función renal (ClCr) superiores a 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de



hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg de PRADAXA® una vez al día, administrada como 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

Los pacientes de 80 años o más deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). La función renal también debe ser evaluada en los pacientes tratados con PRADAXA® según sea necesario en aquellas circunstancias clínicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación, y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En vista de que la insuficiencia renal es frecuente en los pacientes de edad avanzada (>75 años), en dichos pacientes la función renal debe evaluarse mediante el cálculo de la depuración de creatinina (ClCr) antes del inicio del tratamiento con PRADAXA® a fin de excluir del tratamiento con este fármaco a los pacientes que tengan insuficiencia renal grave (es decir, ClCr <30 ml/min). En los pacientes tratados con PRADAXA®, la función renal también debe ser evaluada como mínimo una vez por año, o con una frecuencia mayor en el caso de que así lo ameriten circunstancias clínicas específicas en las que exista sospecha de que podría producirse un deterioro o una reducción de dicha función (como en el caso de hipovolemia, deshidratación y con coadministración de determinados medicamentos, etc.).

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.



Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes de edad avanzada indicaron un incremento de la exposición al fármaco en los pacientes con deterioro de la función renal a consecuencia de la edad.

Ver también “Posología y administración en insuficiencia renal”.

Peso

En pacientes con peso corporal < 50 kg o > 110 kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario, pero se recomienda una estrecha monitorización clínica.

Uso concomitante de PRADAXA® con inhibidores potentes de glucoproteína P, como amiodarona, quinidina o verapamilo

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La posología de PRADAXA® debe reducirse a una dosis de 150 mg administrada una vez al día como 2 cápsulas de 75 mg en los pacientes que reciban amiodarona, quinidina o verapamilo en forma concomitante con el tratamiento con PRADAXA® (ver “Interacciones”). Debe evitarse el inicio del tratamiento con verapamilo en los pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor y ya están siendo tratados con PRADAXA®. También debe evitarse el inicio simultáneo del tratamiento con PRADAXA® y verapamilo.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa luego de una cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera:

El tratamiento con PRADAXA® debe iniciarse por vía oral dentro de un lapso de 1-4 horas de completada la cirugía, con una cápsula sola de 75 mg, y posteriormente debe continuarse con 2 cápsulas de 75 mg una vez al día durante un total de 10 días (luego de una cirugía de reemplazo de rodilla) o 28-35 días (luego de una cirugía de reemplazo de cadera). En ambas cirugías, si la hemostasia no está asegurada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se inicia en el día de la cirugía, en ese caso deberá iniciarse con 2 cápsulas administradas una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

No se requiere ningún ajuste de la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada por vía oral como cápsulas duras de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de sangrado



Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glucoproteína P (ver “PK en poblaciones específicas”), antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”). En los pacientes con uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse la opción de una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como dosis de 110 mg dos veces al día, a criterio del médico.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La presencia de los factores que se indican a continuación puede incrementar el riesgo de sangrado: p. ej., edad ≥ 75 años, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min) o sangrado gastrointestinal previo (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes que tienen un solo factor de riesgo.

Existen datos clínicos limitados en relación con los pacientes con múltiples factores de riesgo.

En estos pacientes, PRADAXA® debe administrarse únicamente en los casos en que el beneficio previsto supere los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a anticoagulantes parenterales

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 24 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe dejarse transcurrir un lapso de 12 horas luego de la última dosis antes de cambiar del tratamiento con PRADAXA® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a PRADAXA®

PRADAXA® debe administrarse 0-2 horas antes del momento que estaba designado para la administración de la dosis siguiente de la terapia alternativa o bien en el momento de la interrupción en el caso de un tratamiento continuo (p. ej., heparina no fraccionada (HNF) administrada por vía intravenosa).

Cambio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K a PRADAXA®

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Debe suspenderse el antagonista de la vitamina K. La administración de PRADAXA® puede realizarse tan pronto como el valor de RIN sea $<2,0$.

Cambio del tratamiento con PRADAXA® a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- **ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:

- **ClCr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **ClCr ≥ 30 - <50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

El momento del inicio de los AVK debe ajustarse sobre la base del valor de ClCr del paciente, según se indica a continuación:



- **CICr ≥ 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 3 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**
- **CICr ≥ 30 - < 50 ml/min, iniciar el tratamiento con AVK 2 días antes de interrumpir el tratamiento con dabigatrán etexilato.**

Cardioversión

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión.

Ablación con catéter de la fibrilación auricular

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La ablación con catéter puede realizarse en pacientes bajo tratamiento con 150 mg de PRADAXA® dos veces al día. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (ver “Propiedades farmacológicas”).

Intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular que sean sometidos a una ICP con colocación de stent pueden ser tratados con PRADAXA® en combinación con antiplaquetarios después de haberse logrado la hemostasia (ver “Propiedades farmacológicas”).

Dosis omitidas

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Continuar con las dosis diarias restantes de PRADAXA® a la misma hora del día siguiente.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de PRADAXA® que haya sido omitida puede tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. Dentro del lapso de 6 horas previo a la siguiente dosis programada, la dosis omitida no debe ser administrada.

No debe administrarse una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Interrupción del tratamiento con Pradaxa

El tratamiento con Pradaxa no se debe interrumpir sin recomendación médica. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con el médico responsable de su tratamiento si presentan síntomas gastrointestinales tales como dispepsia.

Cambio del tratamiento

Tratamiento con Pradaxa a un anticoagulante parenteral:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de Pradaxa a un anticoagulante parenteral. (12 horas para 150 mg)

Anticoagulantes parenterales a Pradaxa:

Se debe suspender el anticoagulante parenteral e iniciar Pradaxa 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de interrupción en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF)).

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al Dabigatrán o a alguno de los excipientes del producto.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min).
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones en órganos con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
- Pacientes con prótesis de válvulas cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante
- Tratamiento concomitante con los siguientes inhibidores potentes de la gp-P: ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hemorragia

Tal como sucede con todos los anticoagulantes, PRADAXA® debe utilizarse con precaución en los cuadros en que exista un riesgo aumentado de sangrado. El sangrado puede producirse en cualquier lugar anatómico durante el tratamiento con PRADAXA®. Ante un descenso inexplicable de los valores de hemoglobina y/o hematocrito o de la presión arterial, deberá examinarse al paciente para localizar el origen del posible sangrado.

Para situaciones en las que hay un sangrado no controlado o potencialmente fatal, cuando se requiere una rápida reversión de los efectos anticoagulantes de dabigatrán, está disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) (ver las secciones “Cirugías e intervenciones”, “Fase preoperatoria” y “Sobredosis”).



El tratamiento con PRADAXA® no requiere de un control de la actividad anticoagulante. La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con PRADAXA® y se han informado falsos positivos de elevaciones en los valores de RIN. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen disponibles diversas pruebas para evaluar la actividad anticoagulante, tales como la prueba del tiempo de trombina (TT), la prueba del tiempo de coagulación por ecarina (ecarin clotting time, ECT) y la prueba del tiempo parcial de tromboplastina activada (activated partial thromboplastin time, aPTT), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán.

La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de ECT o la prueba de TT. En el caso de que no estuviera disponible el método de ECT o de TT, la prueba de aPTT brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXA®.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY tratados con 150 mg dos veces al día, un valor de aPTT de más de 2,0-3,0 veces el rango normal en el nivel valle estuvo asociado con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos revelaron un aumento de la exposición al fármaco en los pacientes con función renal disminuida, incluidos aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. PRADAXA® está contraindicado en los casos de insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min).

Debe interrumpirse el uso de PRADAXA® en los pacientes que desarrollen falla renal aguda.

Ciertos factores, tales como un deterioro de la función renal (ClCr 30-50 ml/min), edad ≥75 años o coadministración con inhibidores potentes de la glucoproteína P (P-gp) están asociados con niveles plasmáticos incrementados de dabigatrán. La presencia de uno o varios de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado (ver “Posología y administración”).

El uso concomitante de PRADAXA® junto con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en las dosis necesarias para mantener permeable un catéter arterial o venoso central, o durante la ablación con catéter de la fibrilación auricular) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfipirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K e inhibidores de la P-gp tales como, entre otros, itraconazol, tacrolímús, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

Se ha demostrado que el uso concomitante de PRADAXA® con la combinación a dosis fija de los inhibidores de la P-gp glecaprevir/pibrentasvir incrementa la exposición a dabigatrán y puede aumentar el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, no está recomendado (ver “PK en poblaciones específicas”).

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede involucrar una interacción farmacodinámica, lo cual podría dar lugar a un riesgo incrementado de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (ISRSN).

Acta No. 11 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación por ecarina (ECT), o un tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT) que no supere el límite normal superior (LNS) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones en las que existe un riesgo incrementado de hemorragia (p. ej., un traumatismo importante o una biopsia reciente, o endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación estrecha del paciente (en pos de signos de sangrado o anemia).

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Se ha comprobado que los AINE administrados para la analgesia perioperatoria a corto plazo no están asociados con un aumento del riesgo de sangrado cuando se administran en forma conjunta con PRADAXA®. Existe evidencia clínica limitada en torno al uso de AINE comunes con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con PRADAXA®, la cual no brinda ningún indicio de un riesgo adicional de sangrado.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluidos el AAS y el clopidogrel) y tratamientos con AINE aumenta el riesgo de sangrado. Específicamente, el riesgo de sangrado importante, incluido el sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥ 75 años.

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de la hemoglobina.

Interacción con inductores de la P-gp

El uso concomitante de PRADAXA® con un inductor potente de la P-gp como es la rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. También es dable esperar que otros inductores de la P-gp, tales como la hierba de San Juan o la carbamazepina, reduzcan las concentraciones de dabigatrán en plasma y, por lo tanto, deben coadministrarse con precaución (ver “Interacciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

Los pacientes con síndrome antifosfolipídico (especialmente aquellos con triple positividad de anticuerpos antifosfolipídicos) tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Si bien la eficacia de Pradaxa está establecida para el tratamiento y la prevención del tromboembolismo venoso, no ha sido estudiada específicamente en la subpoblación de pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Por consiguiente, se recomienda considerar cuidadosamente todas las opciones de tratamiento (incluido el tratamiento estándar tal como antagonistas de la vitamina K) antes del uso de Pradaxa en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

Cirugías e intervenciones

Los pacientes bajo tratamiento con PRADAXA® que sean sometidos a una cirugía o a procedimientos invasivos tienen un riesgo incrementado de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de una suspensión temporal de PRADAXA® (ver “Farmacocinética”).

Los pacientes pueden continuar bajo tratamiento con PRADAXA® durante la cardioversión. No es necesario interrumpir el tratamiento con PRADAXA® (150 mg dos veces al día) en los pacientes sometidos a ablación con catéter de la fibrilación auricular (ver “Dosis y administración”).

Para el caso de cirugías de emergencia o procedimientos de urgencia en los que se requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante, existe un agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) capaz de revertir la acción de PRADAXA®.

La reversión de la terapia con dabigatrán expone al paciente al riesgo de trombosis de su enfermedad de base.

El tratamiento con PRADAXA® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de PRAXBIND® (idarucizumab), en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada.

Fase preoperatoria

Antes de la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos, la administración de PRADAXA® puede interrumpirse temporalmente, en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos.

Cirugía de emergencia o procedimiento de urgencia:

Existe disponible el agente reversor específico (PRAXBIND®, idarucizumab) de PRADAXA® para la rápida reversión del efecto anticoagulante (ver la sección “Cirugías e intervenciones”).

Intervención/cirugía aguda:

La administración de PRADAXA® debe interrumpirse temporalmente. Una intervención/cirugía por un cuadro agudo debe demorarse, de ser posible, hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas desde la última dosis. Si la cirugía no puede postergarse, puede haber un riesgo incrementado de sangrado.

Intervención/cirugía programada:

De ser posible, PRADAXA® debe interrumpirse al menos 24 horas antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En los pacientes con un riesgo incrementado de sangrado o en los casos de cirugía mayor en los que puede ser necesaria una hemostasia completa, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento con PRADAXA® 2-4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en los pacientes con insuficiencia renal puede ser más lenta. Esto debe ser tomado en consideración antes de realizar cualquier procedimiento (ver la Tabla 1 y también la sección “Farmacocinética”).

En la Tabla 1 se resumen las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Tabla 1 Resumen de las reglas para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal	Vida media estimada	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada
---------------	---------------------	--

(ClCr ml/min) en	(horas)	Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥50 - <80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥30 - <50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (>48 horas)

*Para acceder a información más detallada, ver la Tabla 13 en la sección “Farmacocinética”

PRADAXA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 ml/min) pero, si se diera el caso, la administración de PRADAXA® debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Anestesia raquídea/anestesia epidural/punción lumbar

Procedimientos como la anestesia raquídea pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de un hematoma espinal o epidural puede resultar incrementado en los casos de punción traumática o repetitiva y también por el uso prolongado de catéteres epidurales. Tras la remoción de un catéter, debe dejarse transcurrir un intervalo de por lo menos 1 hora antes de la administración de la primera dosis de PRADAXA®. Estos pacientes requieren de una observación frecuente en pos de signos y síntomas neurológicos de hematomas espinales o epidurales.

Período posprocedimiento

El tratamiento con PRADAXA® puede reanudarse / iniciarse una vez lograda una hemostasia completa.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a este fármaco. Se desconoce cuál es el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con capacidad para procrear deben evitar el embarazo durante el tratamiento con PRADAXA®; asimismo, las mujeres embarazadas no deben ser tratadas con PRADAXA® a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia

No se dispone de datos clínicos. Como medida de precaución, debe suspenderse la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos disponibles. Los estudios preclínicos de reproducción en animales no indicaron ningún efecto adverso sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo posnatal del neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de PRADAXA® se evaluó en un total de 38 141 pacientes en 11 estudios clínicos; de ellos, se investigaron 23 393 pacientes tratados con PRADAXA®.



Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los estudios de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor, un total de 10 795 pacientes fueron tratados con al menos una dosis de dabigatrán etexilato (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparina) en 6 estudios controlados. De dichos 10 795 pacientes, 6684 fueron tratados con una dosis de 150 o 220 mg de dabigatrán etexilato administrada una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY, en el cual se investigó la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12 042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De dichos pacientes, 6059 fueron tratados con 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5983 recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En los estudios de tratamiento de la TVP/EP aguda (RE-COVER, RE-COVER II) un total de 2553 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En los estudios de prevención de la TVP/EP recurrente (RE-MEDY, RE-SONATE) un total de 2114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP aguda) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados por una cirugía programada de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo de hasta 42 días),

el 22 % de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y de la embolia sistémica (tratamiento prolongado de hasta 3 años),

el 14 % de los pacientes que recibieron este fármaco para el tratamiento de una TVP/EP aguda (tratamiento prolongado de hasta 6 meses)

y el 15 % de los pacientes que recibieron este fármaco para la prevención de una TVP/EP recurrente (tratamiento prolongado de hasta 36 meses)

tuvieron reacciones adversas.

Sangrado

El sangrado es la reacción adversa más relevante de PRADAXA®; se produjeron sangrados de diverso tipo o severidad, según la indicación, en aproximadamente el 14 % de los pacientes que recibieron tratamiento a corto plazo con este fármaco por una cirugía programada de reemplazo de cadera o de rodilla, en el tratamiento prolongado en el 16,6 % anual de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y en el 14,4 % de los pacientes con TVP/EP aguda. En el estudio RE-MEDY, de TVP/EP recurrente, el 19,4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10,5 %.



Si bien es un evento raro en términos de frecuencia en los estudios clínicos, existe la posibilidad de que se produzca sangrado importante o grave, los cuales, independientemente de su localización, pueden tener desenlaces incapacitantes, potencialmente fatales o incluso fatales.

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Las tasas de sangrado total fueron similares entre los grupos de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los sangrados importantes cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado con un descenso en los valores de hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o bien un sangrado que requiere una transfusión de al menos 2 unidades de sangre o de concentrado de células sanguíneas.
- Sangrado sintomático en un órgano o un área críticos: sangrado intraocular, sangrado intracraneano, sangrado intraespinal o sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico.

Los sangrados importantes fueron clasificados como potencialmente fatales si cumplían uno o varios de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneano sintomático, descenso en los valores de hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado de células sanguíneas; sangrado asociado con hipotensión que requiere del uso de agentes inotrópicos intravenosos; sangrado que requiere intervención quirúrgica.

Los sujetos aleatorizados al tratamiento con dabigatrán etexilato en una posología de 110 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de eventos potencialmente fatales de sangrado, accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y sangrados intracraneanos en comparación con la warfarina [$p < 0,05$]. Ambas concentraciones de dabigatrán etexilato tuvieron también una tasa de sangrado total significativamente menor desde el punto de vista estadístico. Los sujetos asignados aleatoriamente a dabigatrán etexilato 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados importantes en comparación con aquellos tratados con warfarina (cociente de riesgo de 0,81, $p = 0,0027$).

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La definición del evento hemorrágico mayor (major bleeding event, MBE) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). Un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP/EP aguda, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

- Eventos hemorrágicos mayores (cociente de riesgo 0,60 (0,36; 0,99)).
- Eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (clinically relevant bleeding events, CRBE) (cociente de riesgo 0,56 (0,45; 0,71)).
- Cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,67 (0,59; 0,77)).

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la interrupción de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

La definición de los MBE se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, tal como sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un MBE, debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
- Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre total o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes (cociente de riesgo 0,55 (0,41; 0,72), $p < 0,0001$) y cualquier evento de sangrado (cociente de riesgo 0,71 (0,61; 0,83), $p < 0,0001$).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un MBE si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal.
- Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más.
- Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre total.
- Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado

intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal.

En el estudio RE-SONATE, las tasas de MBE fueron bajas (2 pacientes con MBE (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con MBE (0 %) para placebo. Las tasas de eventos hemorrágicos mayores o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas de todos los estudios comparativos informadas en cualquier grupo de tratamiento, por población, se presentan en los listados que se brindan a continuación, clasificadas por sistema y órgano (SOC) y términos preferentes del MedDRA. En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas identificadas que son aplicables a todas estas cuatro indicaciones. En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas identificadas específicas de cada indicación.

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la forma de acción farmacológica del dabigatrán etexilato y representan eventos asociados con el sangrado que pueden producirse en diferentes zonas anatómicas u órganos.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes tratados para la prevención de la TEV tras una cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla, las incidencias observadas de reacciones adversas de dabigatrán etexilato se ubicaron dentro del mismo rango que aquel de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias de reacciones adversas de dabigatrán etexilato observadas en los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del accidente cerebrovascular se ubicaron en el rango de la warfarina, a excepción de los trastornos gastrointestinales, los cuales se produjeron con una mayor incidencia en las ramas de tratamiento con dabigatrán etexilato.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes que recibieron PRADAXA® para el tratamiento de una TVP/EP aguda fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,2 % versus 18,9 %).

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

La frecuencia general de reacciones adversas en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXA® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 2 Reacciones adversas

Reacciones adversas identificadas a partir de estudios y datos posteriores a la comercialización en:
- Programa de prevención primaria de la TEV luego de una cirugía ortopédica mayor. - Prevención del accidente cerebrovascular tromboembólico y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular.



- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) aguda y prevención de la muerte relacionada.
- Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Anemia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad al fármaco, lo que incluye prurito, exantema y urticaria, broncoespasmo*, angioedema* y reacción anafiláctica*

Trastornos del sistema nervioso

Hemorragia intracraneana

Trastornos vasculares

Hematoma, hemorragia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Epistaxis, hemoptisis

Trastornos gastrointestinales

Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, úlcera gastrointestinal, incluida úlcera esofágica, gastroesofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, vómitos, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hemorragia cutánea, alopecia*

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Hemartrosis

Trastornos renales y urinarios

Hemorragia urogenital

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter

<u>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</u> Hemorragia traumática, hemorragia en el lugar de la incisión

* incluidos los datos posteriores a la comercialización

Tabla 3 Reacciones adversas específicas adicionales identificadas, clasificadas por indicación

Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor: <u>Trastornos vasculares</u> Hemorragia de herida <u>Trastornos generales y afecciones del sitio de administración</u> Secreción sanguinolenta <u>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</u> Hematoma posprocedimiento, hemorragia posprocedimiento, anemia posoperatoria, secreción posprocedimiento, secreción de la herida <u>Procedimientos médicos y quirúrgicos</u> Drenaje de herida, drenaje posprocedimiento
Prevención del accidente cerebrovascular, la embolia sistémica, y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular: Ninguno.
Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda. Ninguno.
Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada: Ninguno.

Nuevas interacciones:

El uso concomitante de PRADAXA® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación, incluidos los antagonistas de la vitamina K, puede incrementar significativamente el riesgo de sangrado. (ver “Advertencias y precauciones especiales”).

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen ningún efecto in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 en los seres humanos. Por lo tanto, no es dable esperar que se produzcan interacciones medicamentosas relacionadas con dicho sistema con la



administración de dabigatrán etexilato o dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Interacciones con la glucoproteína P

Inhibidores de la glucoproteína P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. Se prevé que la administración concomitante de inhibidores de la P-gp (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol sistémico, dronedarona, ticagrelor, claritromicina y la combinación a dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir) conducirá a concentraciones plasmáticas incrementadas de dabigatrán.

La administración concomitante de un tratamiento sistémico con ketoconazol está contraindicada.

Prevención de eventos de tromboembolia venosa en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

Para el caso del uso concomitante de inhibidores de la P-gp y la administración de PRADAXA® en esta indicación, ver “Posología y administración” y “PK en poblaciones específicas”.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Para el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) aguda.

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Alternativo a la warfarina en la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y/o la embolia pulmonar (ep) recurrente.

En el caso de los inhibidores de la P-gp antes mencionados, no se requiere ningún ajuste de dosis para PRADAXA® en esta indicación.

Amiodarona

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,6 (+60 %) en presencia de amiodarona (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 14 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.

Verapamilo

Cuando PRADAXA® (150 mg) se coadministró con verapamilo oral, los valores de C_{max} y AUC de dabigatrán se vieron incrementados, pero la magnitud de este cambio difiere según el momento de la administración y la formulación del verapamilo (ver “PK en poblaciones específicas”).

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY, las concentraciones se incrementaron un máximo de 21 % y no se observó ningún riesgo incrementado de sangrado.



Quinidina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,5 (+53 %) en presencia de quinidina (ver “PK en poblaciones específicas”).

Claritromicina

La exposición al dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó a razón de aproximadamente un 19 % en presencia de claritromicina sin ninguna inquietud en términos de seguridad a nivel clínico (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ketoconazol

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica (ver “Contraindicaciones” y “PK en poblaciones específicas”).

Dronedarona

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,1 (+114 %) tras la administración de una dosis única de dronedarona y por un factor de 2,4 (+136 %) luego de la administración de dosis múltiples de dicho fármaco (ver “PK en poblaciones específicas”).

Ticagrelor

La exposición a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,46 (+46 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,73 (+73 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato.

La exposición en estado de equilibrio dinámico a dabigatrán en los sujetos sanos se incrementó por un factor de 1,26 (+26 %) en presencia de ticagrelor en estado de equilibrio dinámico o por un factor de 1,49 (+49 %) cuando se administró una dosis de carga de ticagrelor en forma simultánea con 110 mg de dabigatrán etexilato. El aumento de la exposición fue menos pronunciado cuando se administró la dosis de carga de ticagrelor de 180 mg dos horas después de la toma de dabigatrán (+27 %).

Sustrato de la glucoproteína P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando PRADAXA® se coadministró con digoxina, no se observó ningún cambio en relación con la digoxina y tampoco ningún cambio clínico relevante en la exposición al dabigatrán (ver “PK en poblaciones específicas”).

Inductores de la glucoproteína P

Luego de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina administrada una vez al día, los valores de $AUC_{0-\infty}$ y C_{max} de dabigatrán total se redujeron en un 67 % y un 66 %, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la P-gp (p. ej., rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y, por ende, debe evitarse (ver “Advertencias y precauciones especiales” y “PK en poblaciones específicas”).

Anticoagulantes y medicamentos antiagregantes plaquetarios

No hay experiencia o ésta es limitada con los siguientes tratamientos que pueden aumentar el riesgo de sangrado cuando se utilicen de forma concomitante con Pradaxa: anticoagulantes como heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados de heparina (fondaparinux, desirudina), medicamentos trombolíticos y antagonistas de la vitamina K, rivaroxabán u otros anticoagulantes orales y medicamentos antiagregantes plaquetarios como por ejemplo antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor, dextrano y sulfipirazona.

La HNF puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido o durante la ablación con catéter para fibrilación auricular.

AINE	Se ha demostrado que la administración de AINE para analgesia a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran conjuntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50 % en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina.
Clopidogrel	En hombres jóvenes sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel no causó una prolongación adicional de los tiempos de sangrado capilar en comparación con clopidogrel en monoterapia. Además, la AUC _{τ,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán y las mediciones de la coagulación para el efecto de dabigatrán o la inhibición de la agregación plaquetaria como medida del efecto de clopidogrel se mantuvieron esencialmente inalteradas comparando el tratamiento combinado y los respectivos monoterapias. Con una dosis de choque de 300 mg o 600 mg de clopidogrel, la AUC _{τ,ss} y la C _{máx,ss} de dabigatrán aumentaron en aproximadamente un 30-40 % (ver sección 4.4).
AAS	La coadministración de AAS y de 150 mg de dabigatrán etexilato dos veces al día puede aumentar el riesgo de cualquier hemorragia de un 12 % a un 18 % y 24 %, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente (ver sección 4.4).
HBPM	No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPM, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3 días de 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24 horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220 mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

La Sala recomienda negar la información para prescribir e inserto, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.1.4. XALKORI® 200 mg CÁPSULAS
XALKORI® 250 mg CÁPSULAS

Expediente : 20083808 / 20091271
Radicado : 20201042114 / 20201042117
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de crizotinib
Cada cápsula dura contiene 250 mg de crizotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado con estado funcional ECOG 0-2, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 20083808

Contraindicaciones:

La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Falla cardíaca

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

Adicionalmente, en la información para prescribir en el ítem de efectos no deseados se debe mantener "ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 54 (31%) y 26 (15%) de los pacientes tratados con crizotinib en el estudio de asignación aleatoria fase 3 1007, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 11 (6%) de los pacientes con crizotinib.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 14 (12%) pacientes y en 6 (5%) pacientes en el estudio 1001, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 3 (3%) pacientes en el estudio 1001.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 212 (23%) pacientes y en 116 (12%) pacientes en el estudio 1005, respectivamente. Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador que dieron como resultado una interrupción permanente en 45 (5%) pacientes en el estudio 1005.

Para el expediente 20091271:

Contraindicaciones

La utilización de crizotinib está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a crizotinib o a cualquiera de los excipientes.

Falla cardíaca:

En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales. Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

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 adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDSv24.0_03Julio2019_v1 allegado mediante radicado No. 20201042114 / 20201042117
- Información para Prescribir versión CDSv24.0_03Julio2019_v1 allegado mediante radicado No. 20201042114 / 20201042117

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas.
Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).
Crizotinib está indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado, ROS1-positivo

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio.
La evaluación del NSCLC positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Posología Recomendada.

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE ^b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la misma pauta posológica.
Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{c,d} .

a. Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo, infecciones oportunistas)
b. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del **Instituto Nacional del Cáncer (NCI)**

- c. En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 descontinuar permanentemente.
- d. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE ^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤1 de bilirrubina total	Suspender hasta obtener una recuperación Grado ≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST. con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤1, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente
Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤1 o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.
Bradicardia de Grado 4 ^{e,f} (Que amenaza la vida)	Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día ^c, una vez se haya dado la recuperación a Grado ≤1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente.

- a. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
- b. En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤1, luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado >3, descontinuar permanentemente.
- c. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, descontinuar durante la evaluación.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- d. No atribuible a la progresión NSCLC, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- e. Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- f. Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Tabla 2).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (NCI), que recibieron dosis múltiples de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST $>$ Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total $\leq$ LSN o cualquier AST y bilirrubina total $>$ LSN pero $\leq 1,5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $> 3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Insuficiencia Renal: o es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq$ depuración de creatinina [CLCr] < 90 mL/min), o moderada ($30 \leq$ CLCr < 60 mL/min), ya que el análisis de farmacocinética de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición en estado estacionario de crizotinib en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal severa (CLCr < 30 mL/min) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Crizotinib. Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de por lo menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Utilización.

Hepatotoxicidad.

Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($< 2 \times$ LSN) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2. Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento.

Prolongación del Intervalo QT.

Se ha observado prolongación del QTc sin arritmia leído en un dispositivo automático. Crizotinib se debe administrar con precaución en pacientes que tienen antecedentes o predisposición de prolongación de QTc o que están tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Cuando se utilice crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el control periódico con electrocardiogramas y de los electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Bradicardia.

Bradicardia ha sido reportada en estudios clínicos, y fue usualmente asintomática. El efecto completo de crizotinib sobre el pulso cardíaco puede no desarrollarse hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite utilizar crizotinib en combinación con otros agentes bradycárdicos (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio diferentes a la dihidropiridina, tales como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) tanto como sea posible, debido al aumento en el riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda controlar la tasa de pulso y la presión sanguínea mensualmente. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, se debe interrumpir el crizotinib y reevaluarse el uso de la medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollen bradicardia sintomática, ver las secciones Modificación de la Dosis y Efectos No Deseados.

Insuficiencia renal.

Si los pacientes tienen insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, debe ajustarse la dosis de crizotinib.

Neutropenia y leucopenia

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Perforación gastrointestinal

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos renales

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con NSCLC positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (consultar Sección 5.1). Estos pacientes recibieron una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N=53), la duración mediana del tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

Las reacciones adversas al medicamento enumeradas en la tabla a continuación se presentan por categorías de clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, definidas utilizando las siguientes convenciones: muy común (mayor o igual a 1/10); común (mayor o igual a 1/100 hasta menos de 1/10); poco común (mayor o igual a 1/1.000 a menos de 1/100) o raras (mayor o igual a 1/10.000 a menos de 1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con NSCLC Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d <u>Disgeusia</u>		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
Trastornos <u>Hepatobiliares</u>	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

- Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médicos se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.
- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
 - b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
 - c. Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio perineo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
 - d. Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, presíncope).
 - e. Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
 - f. Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
 - g. Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
 - h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
 - i. Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
 - j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
 - k. Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
 - l. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
 - m. Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 pacientes tratados con crizotinib.

Según el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en los Estudios 1007 y 1014 informaron una mayor incidencia de alteraciones visuales en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia. La aparición del trastorno visual por lo general se dio durante la primera semana de administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos con crizotinib, en los estudios 1007 y 1014 (>50%), informaron alteraciones visuales, que se produjeron con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre las actividades diarias, como se observa según el cuestionario VSAQ-ALK.

Efectos Gastrointestinales.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones.

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis.

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones (ver Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Anormalidades en pruebas renales de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó de una mediana inicial de 96,42 mL/min/1,73 m² (n=1681) a una mediana de 80,23 mL/min/1,73 m² a las 2 semanas de tratamiento (n=1499). La mediana de TFGe pareció ser relativamente estable desde las 12

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas de tratamiento (78,06 mL/min/1,73 m², n=1338) hasta las 104 semanas de tratamiento (75,45 mL/min/1,73 m², n=315) y aumentó a 83,02 mL/min/1,73 m² a los 28 días después de la última dosis de crizotinib (n=123). Se observaron cambios a TFGe de Grado 4 (15 a <30 mL/min/1,73 m²) o a TFGe de Grado 5 (<15 mL/min/1,73 m²) en 3% y <1% de pacientes, respectivamente.

Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor tiempo - dependiente de la CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos, pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib.

Crizotinib se ha identificado como un inhibidor de CYP3A tanto in vitro como in vivo. Por lo tanto, se debe tener precaución durante la administración de crizotinib en combinación con medicamentos que son predominantemente metabolizados por CYP3A, en especial los sustratos de CYP3A que tienen índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos y que estén asociados con arritmias potencialmente mortales, incluidas entre otros, dihidroergotamina, ergotamina y pimizida.

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con precaución si se administra en combinación con otros productos bradicárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico) con estado funcional ECOG 0-2.

Crizotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico, ROS1-positivo, con escala funcional ECOG 0-1.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio.

La evaluación del NSCLC positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Posología Recomendada.

La pauta posológica recomendada de crizotinib es 250 mg, tomados vía oral dos veces al día de manera continua. El tratamiento debe ser continuo siempre y cuando el paciente obtenga beneficio clínico de la terapia. Crizotinib puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras. Si una dosis de crizotinib se olvida, deberá tomarse tan pronto como el paciente recuerde hacerlo a menos que falten menos de 6 horas antes de la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no deberá tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada.

Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE ^b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la misma pauta posológica.
Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{c,d} .

- e. Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo, infecciones oportunistas)
- f. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)
- g. En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 discontinuar permanentemente.
- h. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE ^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤1 de bilirrubina total	Suspender hasta obtener una recuperación Grado ≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST. con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤1, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja ^{b,c}
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente
Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤1 o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.
Bradicardia de Grado 4 ^{e,f} (Que amenaza la vida)	Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día ^c , una

	vez se haya dado la recuperación a Grado ≤ 1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente.
--	--

- g. Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
- h. En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado >3 , discontinuar permanentemente.
- i. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, discontinuar durante la evaluación.
- j. No atribuible a la progresión NSCLC, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- k. Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- l. Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver Tabla 2).

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (NCI), que recibieron dosis múltiples de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST $>$ Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total $\leq$ LSN o cualquier AST y bilirrubina total $>$ LSN pero $\leq 1,5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $>3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Insuficiencia Renal: o es necesario ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve ($60 \leq$ depuración de creatinina [CLcr] < 90 mL/min), o moderada ($30 \leq$ CLcr < 60 mL/min), ya que el análisis de farmacocinética de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición en estado estacionario de crizotinib en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Crizotinib. Debe ajustarse la dosis de crizotinib a 250 mg administrados oralmente una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis puede aumentarse a 200 mg dos veces al día con base en la seguridad y tolerabilidad individuales después de por lo menos 4 semanas de tratamiento.

Pacientes Pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de crizotinib en pacientes pediátricos.

Ancianos: No es necesario ningún ajuste de la dosis inicial.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de utilización.

Hepatotoxicidad.



Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($< 2 \times$ LSN) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2. Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento.

Prolongación del Intervalo QT.

Se ha observado prolongación del QTc sin arritmia leído en un dispositivo automático. Crizotinib se debe administrar con precaución en pacientes que tienen antecedentes o predisposición de prolongación de QTc o que están tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Cuando se utilice crizotinib en estos pacientes, se debe considerar el control periódico con electrocardiogramas y de los electrolitos. Para pacientes que desarrollan prolongación de QTc, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Bradicardia.

Bradicardia ha sido reportada en estudios clínicos, y fue usualmente asintomática. El efecto completo de crizotinib sobre el pulso cardíaco puede no desarrollarse hasta varias semanas después del inicio del tratamiento. Evite utilizar crizotinib en combinación con otros agentes bradycárdicos (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio diferentes a la dihidropiridina, tales como verapamilo y diltiazem, clonidina, digoxina) tanto como sea posible, debido al aumento en el riesgo de bradicardia sintomática (síncope, mareo, hipotensión). Se recomienda controlar la tasa de pulso y la presión sanguínea mensualmente. No se requiere modificación de la dosis en casos de bradicardia asintomática. En casos de bradicardia sintomática, se debe interrumpir el crizotinib y reevaluarse el uso de la medicación concomitante. Para el manejo de pacientes que desarrollen bradicardia sintomática, ver las secciones Modificación de la Dosis y Efectos No deseados.

Insuficiencia renal.

Si los pacientes tienen insuficiencia renal severa que no requiere diálisis peritoneal o hemodiálisis, debe ajustarse la dosis de crizotinib.



Neutropenia y leucopenia

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.

Perforación gastrointestinal

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Efectos renales

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con NSCLC positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (consultar Sección 5.1). Estos pacientes recibieron

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N=53), la duración mediana del tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.

Las reacciones adversas al medicamento enumeradas en la tabla a continuación se presentan por categorías de clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, definidas utilizando las siguientes convenciones: muy común (mayor o igual a 1/10); común (mayor o igual a 1/100 hasta menos de 1/10); poco común (mayor o igual a 1/1.000 a menos de 1/100) o raras (mayor o igual a 1/10.000 a menos de 1/1.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con NSCLC Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d <u>Disgeusia</u>		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
<u>Trastornos Hepatobiliares</u>	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

- Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médicos se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.
- a. Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
 - b. Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
 - c. Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio perineo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
 - d. Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, presíncope).
 - e. Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
 - f. Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
 - g. Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
 - h. Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
 - i. Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
 - j. Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
 - k. Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
 - l. Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
 - m. Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 pacientes tratados con crizotinib.

Según el Cuestionario de Evaluación de Síntomas Visuales (VSAQ-ALK), los pacientes tratados con crizotinib en los Estudios 1007 y 1014 informaron una mayor incidencia de alteraciones visuales en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia. La aparición del trastorno visual por lo general se dio durante la primera semana de administración del medicamento. La mayoría de los pacientes en los grupos con crizotinib, en los estudios 1007 y 1014 (>50%), informaron alteraciones visuales, que se produjeron con una frecuencia de 4 a 7 días cada semana, duraron hasta 1 minuto y tuvieron un efecto leve o nulo (puntajes de 0 a 3 de un puntaje máximo de 10) sobre las actividades diarias, como se observa según el cuestionario VSAQ-ALK.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos Gastrointestinales.

Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones.

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis.

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones (ver Sección [Error! No se encuentra el origen de la referencia.](#)).



Anormalidades en pruebas renales de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuyó de una mediana inicial de 96,42 mL/min/1,73 m² (n=1681) a una mediana de 80,23 mL/min/1,73 m² a las 2 semanas de tratamiento (n=1499). La mediana de TFGe pareció ser relativamente estable desde las 12 semanas de tratamiento (78,06 mL/min/1,73 m², n=1338) hasta las 104 semanas de tratamiento (75,45 mL/min/1,73 m², n=315) y aumentó a 83,02 mL/min/1,73 m² a los 28 días después de la última dosis de crizotinib (n=123). Se observaron cambios a TFGe de Grado 4 (15 a <30 mL/min/1,73 m²) o a TFGe de Grado 5 (<15 mL/min/1,73 m²) en 3% y <1% de pacientes, respectivamente.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Crizotinib es un sustrato de CYP3A4/5 y también un inhibidor moderado de CYP3A. Los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos demostraron que crizotinib es un inhibidor tiempo - dependiente de la CYP3A.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos, pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib.

Crizotinib se ha identificado como un inhibidor de CYP3A tanto in vitro como in vivo. Por lo tanto, se debe tener precaución durante la administración de crizotinib en combinación con medicamentos que son predominantemente metabolizados por CYP3A, en especial los sustratos de CYP3A que tienen índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, fentanilo, quinidina, sirolimus y tacrolimus.

Debe evitarse la coadministración de crizotinib con sustratos de CYP3A con índices terapéuticos estrechos y que estén asociados con arritmias potencialmente mortales, incluidas entre otros, dihidroergotamina, ergotamina y pimozida.

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución si se administra en combinación con otros productos bradicárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto a la indicación aprobada en este concepto.

3.4.1.5. FORXIGA® 10 mg Comprimidos Recubiertos

Expediente : 20067183
Radicado : 20201059639
Fecha : 13/03/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 12,3mg de Dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de Dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Insuficiencia renal grave.

Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo. No debe administrarse forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

Oantes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante

Oantes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica

Opara función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico



Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa o presenten depleción del volumen, debido por ejemplo a enfermedades agudas (tales como enfermedad gastrointestinal).

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Para los pacientes que estén recibiendo dapagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluyendo hematocrito) y de los electrolitos. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. Ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-c disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de fournier):

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de fournier, se debe interrumpir dapagliflozina e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

En un análisis conjunto de hasta 24 semanas, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo. La pielonefritis fue poco frecuente y ocurrió con una frecuencia similar al control. La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Es más probable que los pacientes de edad avanzada presenten una función renal alterada, y/o estén en tratamiento con medicamentos antihipertensivos que puedan provocar cambios en la función renal tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina II (ARA). Se aplican las mismas recomendaciones para la función renal en pacientes de edad avanzada, que para los demás pacientes.

En pacientes de ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con insuficiencia renal o fallo renal, en comparación con placebo. La reacción adversa notificada más frecuentemente, relacionada con la función renal, fue aumento de la creatinina sérica, siendo la mayoría transitorios y reversibles.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos. En pacientes ≥ 65 años de edad, una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen.

La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

Aunque una relación causal entre dapagliflozina y el cáncer de vejiga es improbable, como medida de precaución, no se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes que estén siendo tratados concomitantemente con pioglitazona. Los datos epidemiológicos disponibles para pioglitazona, sugieren un ligero aumento del riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Profesional Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639
- Información para Prescribir IPP Clave 2-2020 Doc ID-004009449 V3.0 allegado mediante radicado No. 20201059639

Nuevas indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2

FORXIGA® está indicado como:

- Monoterapia: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: FORXIGA® está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

FORXIGA® está indicado en adultos para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Diabetes Mellitus tipo 2

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

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



Falla Cardíaca

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día.

La Dapagliflozina puede ser administrada concomitantemente con otras terapias para el tratamiento de la falla cardíaca.

Poblaciones especiales

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

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

Ya que la eficacia glucémica es dependiente de la función renal, Forxiga no debería iniciarse en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min y debería ser descontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Tratamiento de falla cardíaca en pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad.

Población pediátrica (Pacientes niños y adolescentes)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes. (Pacientes entre los 0 y 18 años de edad). No hay datos disponibles.

Método de administración

FORXIGA® puede tomarse oralmente una vez al día a cualquier hora del día acompañado o no de las comidas. Las tabletas deben deglutirse enteras.

Nuevas precauciones y advertencias:

Insuficiencia renal

La experiencia con dapagliflozina en pacientes con insuficiencia renal severa (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal es limitada.

Tratamiento de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave. En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento de la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

Para mejorar el control glicémico en el tratamiento de la diabetes mellitus, Forxiga no debería administrarse en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debería ser descontinuado si la TFG es persistentemente menor a 45 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que pueden reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Para función renal con TFG < 60 ml/min al menos 2 a 4 veces al año

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en pacientes en riesgo de hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis asociada a un ligero descenso de la presión arterial, que puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por la dapagliflozina pudiera suponer un riesgo tales como pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Cetoacidosis diabética

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) deberían usarse con precaución en pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que podrían estar en mayor riesgo de desarrollar CDA incluyen aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con el péptido-C disminuido o pacientes con diabetes autoinmune latente (LADA por sus siglas en inglés), o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con condiciones que dan lugar a consumo restringido de comidas o deshidratación severa, pacientes para los que las dosis de insulina son reducidas y pacientes con requerimientos de insulina incrementados debido a condiciones médicas agudas, cirugía o abuso de alcohol.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl).

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.



Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes Mellitus tipo 2

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

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

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (estudio DECLARE ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 pacientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Falla cardíaca

En el estudio clínico Dapagliflozina y desenlaces cardiovasculares en pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección disminuida (estudio DAPA-HF), un total de 2368 pacientes fueron tratados con 10 mg de dapagliflozina y 2368 pacientes fueron tratados con placebo durante un tiempo de exposición mediano de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 y pacientes con una TFGe ≥ 30 mL/min/1.73m².

El perfil de seguridad global de dapagliflozina en pacientes con falla cardíaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,c} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética ^{b,i,j}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento ^{**} Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^k			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución de la depuración de creatinina renal durante el inicio del tratamiento ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el inicio del tratamiento ^{*,g} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.



^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.

ⁱ Ver sección 4.4

^j Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.

^k La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.

* Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado discontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF ningún paciente reportó efectos adversos serios de infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y hubo un reporte en el grupo de placebo. Hubo 7 (0.3%) pacientes con eventos adversos dando lugar a discontinuaciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguna en el grupo de placebo.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina y 5 en el grupo de placebo.

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

Hipoglucemia

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio.

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

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

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

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. Se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF, se reportaron eventos mayores de hipoglicemia en 4 (0,2%) pacientes tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo, y se observó solamente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

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

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos sugiriendo depleción del volumen fueron balanceados entre los grupos de tratamiento: 170 (7,2%) y 153 (6,5%) en los grupos de dapagliflozina y placebo respectivamente. Hubo menos pacientes con síntomas de eventos adversos serios sugiriendo depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina comparado con el grupo de placebo: 23 (1,0%) y 38 (1,6%) pacientes respectivamente. Resultados similares se observaron en subgrupos de edad, presencia de



diabetes al inicio del tratamiento, TFGe al inicio del tratamiento y presión sanguínea sistólica.

Cetoacidosis diabética

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2.

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

Infecciones del tracto urinario

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

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario fueron bajos y balanceados: 14 (0.6%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 17 (0.7%) pacientes en el grupo placebo. Hubo 5 (0.2%) pacientes con eventos adversos que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento debido a infecciones urinarias tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo.

Incremento de la creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la creatinina (por ejemplo, disminución del aclaramiento de creatinina, falla renal, aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de datos de 13 estudios de seguridad, este grupo de reacciones se reportó en el 3.2% y 1.8% de los pacientes del grupo de dapagliflozina 10 mg y grupo de placebo respectivamente. En pacientes con función renal normal o falla renal leve (eTFG al inicio del tratamiento ≥ 60 mL/min/1.73 m²) este grupo de reacciones se informó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más frecuentes en pacientes con eTFG basal ≥ 30 y <60 ml / min / 1,73 m² (dapagliflozina 10 mg al 18,5% versus placebo al 9,3%).

La evaluación adicional de los pacientes que tuvieron eventos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría tenía cambios de creatinina sérica de ≤ 0.5 mg / dL desde el inicio. Los aumentos en la creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, que incluyó pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (eTFG menor de 60 ml / min / 1,73 m²), la eTFG disminuyó con el tiempo en ambos grupos de tratamiento. Al año, la eTFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la eTFG media fue ligeramente mayor en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, hubo una disminución en la eTFG media, que inicialmente fue más pronunciada en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo de placebo. A los 20 meses, el cambio desde el inicio en la eTFG fue similar entre los grupos de tratamiento.



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

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

Insulina y secretagogos de la insulina

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

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9.

En estudios in vitro, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas del citocromo P750 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y no indujeron las enzimas CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α -glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4).

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, sin ningún efecto clínicamente significativo en la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de la dosis. No se esperan efectos clínicos relevantes con otros fármacos inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital).

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

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) o los efectos anticoagulantes de warfarina medido por el valor del INR (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). La combinación de una dosis única de 20 mg de dapagliflozina y simvastatina (un sustrato del CYP3A4) resultó en un incremento del 19% en el AUC de simvastatina y un incremento del 31% en el AUC del ácido de simvastatina; estos aumentos no se consideran clínicamente significativos.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)

No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

Población Pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

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

- Explicar cómo interpretan las diferencias en los resultados en la variable principal entre los subgrupos con base en la clasificación NYHA (clase II con respecto a III y IV).
- Justificar por qué la indicación propuesta no incluye la restricción a pacientes con niveles plasmáticos elevados de péptido atrial natriurético (NT-proBNP), ya que éste fue un criterio de inclusión en el estudio soporte.
- Explicar los efectos en el metabolismo de la glucosa en pacientes no diabéticos, los cuales no parecen concordar con el mecanismo de acción del fármaco.

3.4.1.6. HARVONI

Expediente : 20106277
Radicado : 20201014765
Fecha : 27/01/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Sofosbuvir y 90mg de Ledipasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis c crónica (HCC) en adultos:

- pacientes con HCC de genotipo 1
- pacientes sin cirrosis
- pacientes con cirrosis compensada
- pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada
- pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante
- pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior

Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con rosuvastatina.

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan [*hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Harvoni.

Nuevas precauciones y advertencias

Harvoni no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Actividad específica según genotipo

En cuanto a la actividad virológica y clínica específica según genotipo.

Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados. No se ha investigado la eficacia relativa de una guía de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con una guía de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina.

Los datos clínicos para respaldar el uso de harvoni en pacientes infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados.

Bradicardia severa y bloqueo cardíaco

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Harvoni cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Harvoni. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Harvoni.

A todos los pacientes que reciben Harvoni en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir. Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con una guía posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis.

Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, consulte también la información de prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CRcl) <50 ml/min.

Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento con Harvoni se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

Uso con inductores moderados de la glucoproteína P

Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. Ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Harvoni.

Uso con ciertas guías antirretrovirales contra el VIH

Harvoni ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con una guía contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de Harvoni con el comprimido combinado de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. Ej. Atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Harvoni de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la información de prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso con inhibidores de la HMG-COA reductasa

La administración concomitante de Harvoni con inhibidores de la HMG-COA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis b)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Harvoni en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Excipientes

Harvoni contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, se debe actuar con extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en la información de prescripción de ribavirina. Consultar la información de prescripción de la ribavirina para obtener información adicional.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ledipasvir, sofosbuvir o harvoni en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos significativos sobre el desarrollo fetal con ledipasvir o sofosbuvir en ratas y conejos. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Harvoni durante el embarazo.
Lactancia.

Se desconoce si ledipasvir o sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ledipasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, Harvoni no se debe utilizar durante la lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CO-JAN20-EU-OCT19 allegado mediante Radicado No. 20201014765
- Información para Prescribir versión CO-JAN20-EU-OCT19 allegado mediante Radicado No. 20201014765

Nuevas indicaciones

Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) de genotipo 1 en adultos y en adolescentes de 12 a <18 años de edad.

- Pacientes sin cirrosis
- Pacientes con cirrosis compensada
- Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada
- Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante

Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Nueva dosificación / grupo etario

El tratamiento con Harvoni debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada de Harvoni es de una tableta una vez al día, acompañada o no de alimentos.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos

Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el VIH)	Tratamiento y duración
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 1</i>	
Pacientes sin cirrosis	Harvoni durante 12 semanas. - Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (estudio ION-3). -
Pacientes con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina ^A durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas. - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento.
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina ^A durante 12 semanas Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	Harvoni + ribavirina ^B durante 12 semanas - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.

^A Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos. Adolescentes: la posología recomendada para la ribavirina figura en la tabla 3.

^B La posología recomendada para la ribavirina en los pacientes con cirrosis descompensada figura en la tabla 2.

Tabla 2: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con Harvoni a los pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina*
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para aquellos que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

* - Si no se puede alcanzar una dosis más normalizada de ribavirina (por peso y función renal) por razones de tolerabilidad, se deben contemplar la administración de Harvoni con ribavirina durante 24 semanas para minimizar el riesgo de recaída.

Cuando Harvoni se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

En pacientes adolescentes de 12 a <18 años de edad se recomienda la siguiente posología para la ribavirina cuando se divida en dos dosis diarias y se administre con alimentos:

Tabla 3. Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con Harvoni a adolescentes de 12 a <18 años de edad.

Peso corporal en kg	Dosis de ribavirina*
<47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-74	1.000 mg/día
> o = 75	1.200 mg/día

*Ribavirina administrada por vía oral dividida en dos dosis acompañadas de alimentos.

Modificación de la dosis de ribavirina en adultos que toman 1.000-1.200 mg al día

Si se utiliza Harvoni en combinación con ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su gravedad. En la Tabla 4 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

Tabla 4: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con Harvoni en adultos

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina ≥2 g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 mg a 1.200 mg al día).

Población pediátrica <12 años de edad

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Harvoni en niños < 12 años. No se dispone de datos.

Dosis omitida

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 5 horas desde la administración, deben tomar una tableta adicional. Si vomitan más de 5 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional.

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora normal, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.



Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh-Turcotte [CPT], ver sección 5.2). Se ha establecido la seguridad y eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera, acompañada o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar la tableta recubierta

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.

La administración concomitante con rosuvastatina.

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Harvoni.

Nuevas precauciones y advertencias:

Harvoni no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Actividad específica según genotipo

En cuanto a la actividad virológica y clínica específica según genotipo, ver sección.

Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en adultos infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados. No se ha investigado la eficacia relativa de un esquema de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con un esquema de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina.

Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en adultos infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados.

Bradicardia grave y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Harvoni cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Harvoni. Los pacientes de



alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Harvoni.

A todos los pacientes que reciben Harvoni en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueocardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden experimentar una mejora en el control de la glucosa, lo que potencialmente puede causar una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa deben ser controlados estrechamente, en especial durante los 3 primeros meses y, cuando sea necesario, se debe modificar su medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o tras el tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir. Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con un esquema posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) y NT que requieren hemodiálisis.

Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml/min.

Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento con Harvoni se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.



Uso con inductores moderados de la glucoproteína P

Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Harvoni.

Uso con ciertos esquemas antirretrovirales contra el VIH

Harvoni ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con un esquema contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de Harvoni con la tableta combinada de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Harvoni de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de Harvoni con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Harvoni en pacientes pediátricos <12 años debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.

Excipientes

Harvoni contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en adultos

La evaluación de la seguridad de Harvoni se basa principalmente en los datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 sin un grupo de referencia en 1952 pacientes que recibieron Harvoni durante 8, 12 o 24 semanas (incluyendo 872 pacientes que recibieron Harvoni en combinación con ribavirina).

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0 %, <1 % y 1 % para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1 %, 0 %, y 2 % para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con Harvoni (Tabla 6). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 6: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con Harvoni

Frecuencia	Reacción adversa medicamentosa
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	erupción cutánea
No conocida	Angioedema
<i>Trastornos generales:</i>	
Muy frecuentes	Fatiga

Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en adultos con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en dos ensayos abiertos (SOLAR-1 y SOLAR-2). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina.

El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a < 10 g/dl y $< 8,5$ g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15% de los pacientes.

En el 7% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio clínico abierto (Estudio 0154) se administró ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas a 18 pacientes con HCC de genotipo 1 e insuficiencia renal grave. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con insuficiencia renal grave.

La seguridad de Harvoni se evaluó en un estudio no controlado de 12 semanas que incluyó a 95 pacientes con NT que requerían diálisis (Estudio 4063). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Harvoni en niños y adolescentes de 12 a $<$ de 18 años se basa en los datos obtenidos en un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio 1116) en el que participaron 100 pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 que fueron tratados con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las constatadas en los estudios clínicos de ledipasvir/sofosbuvir en adultos (ver la tabla 6).



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

Comunicación de efectos adversos

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 BIOTOSCANA FARMA S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com.

Nuevas interacciones:

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Potencial de otros medicamentos para afectar a Harvoni

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de BCRP, mientras que GS-331007 no lo es.

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir por lo que están contraindicados con Harvoni. Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Harvoni. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; Harvoni se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la BCRP. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Harvoni, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Influencia del tratamiento con antivirales de acción directa sobre los fármacos que se metabolizan en el hígado

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La farmacocinética de los fármacos que se metabolizan en el hígado (p. ej. medicamentos inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con antivirales de acción directa, relacionados con la eliminación del virus de la hepatitis C.

Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos

En la Tabla 5 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 5: Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO		
		La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir. Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Harvoni.
Antiácidos		
P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Aumento del pH gástrico)	
Antagonistas de los receptores H ₂		
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^c / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada simultáneamente con Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007	Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Harvoni en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
Cimetidina ^e Nizatidina ^e Ranitidina ^e	↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Aumento del pH gástrico)	Se pueden administrar dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg simultáneamente con Harvoni. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de Harvoni.
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^c / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada 12 horas antes de Harvoni ^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Aumento del pH gástrico)	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^c / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^c Omeprazol administrado simultáneamente con Harvoni Lansoprazol ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Aumento del pH gástrico)	
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Harvoni
Digoxina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	La administración concomitante de Harvoni con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Harvoni.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con Harvoni. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Harvoni.
ANTIÉPILEPTICOS		
Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i>	Harvoni está contraindicado con fenobarbital y fenitoína.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	
Carbamazepina	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Ledipasvir Observada: Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C_{min} (ND/NP) GS 331007 ↔ C_{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C_{min} (ND/NP) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con carbamazepina.
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con oxcarbazepina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Observada:</i> Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con rifampicina.
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min} <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Inducción de la glucoproteína P)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (ND/NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (ND/NP) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con rifabutina.
Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con rifapentina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.

[illegible]

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día)^{c, d}	Emtricitabina ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirina ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Sofosbuvir	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↔ C _{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,24)	
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	Abacavir ↔ C _{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudina ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C _{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C _{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C _{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C _{min} 1,08 (1,01; 1,14)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de abacavir/ lamivudina.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Atazanavir potenciado con ritonavir	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,15)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de atazanavir (potenciado con ritonavir).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
(300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)	Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d} Administrados simultáneamente ^f	Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabina ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58)	Cuando se administró con tenofovir disoproxil fumarato usado conjuntamente con atazanavir/ritonavir, Harvoni aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas. Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29; 1,51)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de darunavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	
	GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día)^{c, d} Administrados simultáneamente^f	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabina ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)	Cuando se administró con darunavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	GS-331007 ↔ C _{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C _{min} 1,26 (1,20; 1,32)	
Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Cuando se administra con lopinavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, se espera que Harvoni aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
Tipranavir potenciado con ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con tipranavir (potenciado con ritonavir) reduzca las concentraciones de ledipasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de raltegravir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	
	↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^c / sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^c	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir <i>Observada:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Cobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94)	Cuando se administra con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, se espera que Harvoni aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)	
Dolutegravir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No es necesario ajustar la dosis.
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con hierba de San Juan.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina ⁹	↑ Rosuvastatina (Inhibición de los transportadores de fármacos PTAO y BCRP).	La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces del AUC), lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis. La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina está contraindicada.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
Pravastatina ^g	↑ Pravastatina	La administración concomitante de Harvoni con pravastatina puede aumentar significativamente la concentración de pravastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía. Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis.
Otras estatinas	<i>Prevista:</i> ↑ Estatinas	No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con Harvoni, se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de metadona.
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadona ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ^g	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se requiera una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	Ciclosporina ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimús	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se requiera una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
Tacrolimús (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	Tacrolimús ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etini lestradiol	Norelgestromina	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
(norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	↔ C_{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C_{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C_{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiol ↑ C_{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C_{min} 0,98 (0,79; 1,22)	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina ↔ C_{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C_{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C_{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiol ↔ C_{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C_{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- a. Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado en forma de Harvoni.
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- e. Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- f. La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y Harvoni ofreció resultados similares.
- g. Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- h. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CO-JAN20-EU-OCT19 allegado mediante Radicado No. 20201014765**
- **Información para Prescribir versión CO-JAN20-EU-OCT19 allegado mediante Radicado No. 20201014765**

Nuevas indicaciones:
Harvoni está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) de genotipo 1 en adultos y en adolescentes de 12 a <18 años de edad.

- **Pacientes sin cirrosis**
- **Pacientes con cirrosis compensada**
- **Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada**
- **Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante**

Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Nueva dosificación / grupo etario:
El tratamiento con Harvoni debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada de Harvoni es de una tableta una vez al día, acompañada o no de alimentos.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento para Harvoni y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos

Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el VIH)	Tratamiento y duración
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 1</i>	

Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el VIH)	Tratamiento y duración
Pacientes sin cirrosis	Harvoni durante 12 semanas. - Se puede contemplar la administración de Harvoni durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (estudio ION-3). -
Pacientes con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina ^A durante 12 semanas o Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas. - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento.
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	Harvoni + ribavirina ^A durante 12 semanas Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	Harvoni + ribavirina ^B durante 12 semanas - Se puede contemplar la administración de Harvoni (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.

^A Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos. Adolescentes: la posología recomendada para la ribavirina figura en la tabla 3.

^B La posología recomendada para la ribavirina en los pacientes con cirrosis descompensada figura en la tabla 2.

Tabla 2: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con Harvoni a los pacientes con cirrosis descompensada

Paciente	Dosis de ribavirina*
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para aquellos que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

* - Si no se puede alcanzar una dosis más normalizada de ribavirina (por peso y función renal) por razones de tolerabilidad, se deben contemplar la administración de Harvoni con ribavirina durante 24 semanas para minimizar el riesgo de recaída.

Cuando Harvoni se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

En pacientes adolescentes de 12 a <18 años de edad se recomienda la siguiente posología para la ribavirina cuando se divida en dos dosis diarias y se administre con alimentos:

Tabla 3. Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con Harvoni a adolescentes de 12 a <18 años de edad.

Peso corporal en kg	Dosis de ribavirina*
<47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-74	1.000 mg/día
> o = 75	1.200 mg/día

*Ribavirina administrada por vía oral dividida en dos dosis acompañadas de alimentos.

Modificación de la dosis de ribavirina en adultos que toman 1.000-1.200 mg al día

Si se utiliza Harvoni en combinación con ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su gravedad. En la Tabla 4 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

Tabla 4: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con Harvoni en adultos

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina ≥2 g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 mg a 1.200 mg al día).

Población pediátrica <12 años de edad

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Harvoni en niños < 12 años. No se dispone de datos.

Dosis omitida

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 5 horas desde la administración, deben tomar una tableta adicional. Si vomitan más de 5 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional.

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora normal, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.



Pacientes de edad avanzada

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo nefropatía terminal (NT) que precisa diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Harvoni en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de Child-Pugh-Turcotte [CPT], ver sección 5.2). Se ha establecido la seguridad y eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera, acompañada o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar la tableta recubierta

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes del producto.

La administración concomitante con rosuvastatina.

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de Harvoni.

Nuevas precauciones y advertencias:

Harvoni no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Actividad específica según genotipo

En cuanto a la actividad virológica y clínica específica según genotipo, ver sección.

Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en adultos infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados. No se ha investigado la eficacia relativa de un esquema de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con un esquema de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina.

Los datos clínicos para respaldar el uso de Harvoni en adultos infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados.

Bradicardia grave y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardiaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman Harvoni cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de Harvoni. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con Harvoni.

A todos los pacientes que reciben Harvoni en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueocardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden experimentar una mejora en el control de la glucosa, lo que potencialmente puede causar una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa deben ser controlados estrechamente, en especial durante los 3 primeros meses y, cuando sea necesario, se debe modificar su medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o tras el tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar un cribado del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir. Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con un esquema posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m²) y NT que requieren hemodiálisis.

Cuando se utilice Harvoni en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCl) <50 ml/min.

Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento



con Harvoni se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

Uso con inductores moderados de la glucoproteína P

Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Harvoni.

Uso con ciertos esquemas antirretrovirales contra el VIH

Harvoni ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con un esquema contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de Harvoni con la tableta combinada de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben Harvoni de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de Harvoni con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Harvoni en pacientes pediátricos <12 años debido a que no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.

Excipientes

Harvoni contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad en adultos

La evaluación de la seguridad de Harvoni se basa principalmente en los datos combinados de los estudios clínicos de fase 3 sin un grupo de referencia en 1952 pacientes que recibieron Harvoni durante 8, 12 o 24 semanas (incluyendo 872 pacientes que recibieron Harvoni en combinación con ribavirina).

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0 %, <1 % y 1 % para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1 %, 0 %, y 2 % para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Lista tabulada de reacciones adversas
Se han identificado las siguientes reacciones adversas con Harvoni (Tabla 6). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 6: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con Harvoni

Frecuencia	Reacción adversa medicamentosa
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	erupción cutánea
No conocida	Angioedema
<i>Trastornos generales:</i>	
Muy frecuentes	Fatiga

Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático
Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en adultos con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en dos ensayos abiertos (SOLAR-1 y SOLAR-2). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina.
El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a < 10 g/dl y $< 8,5$ g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15% de los pacientes.

En el 7% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

Pacientes con insuficiencia renal
En un estudio clínico abierto (Estudio 0154) se administró ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas a 18 pacientes con HCC de genotipo 1 e insuficiencia renal grave. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con insuficiencia renal grave.

La seguridad de Harvoni se evaluó en un estudio no controlado de 12 semanas que incluyó a 95 pacientes con NT que requerían diálisis (Estudio 4063). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.



Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Harvoni en niños y adolescentes de 12 a <de 18 años se basa en los datos obtenidos en un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio 1116) en el que participaron 100 pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 que fueron tratados con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las constatadas en los estudios clínicos de ledipasvir/sofosbuvir en adultos (ver la tabla 6).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando Harvoni se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos.

Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson

Comunicación de efectos adversos

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 BIOTOSCAN FARM S.A., enviando un correo electrónico a farmacovigilancia.colombia@grupobiotoscana.com.

Nuevas interacciones:

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Dado que Harvoni contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con Harvoni.

Potencial de Harvoni para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Potencial de otros medicamentos para afectar a Harvoni

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de BCRP, mientras que GS-331007 no lo es.

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir por lo que están contraindicados con Harvoni. Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Harvoni. La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; Harvoni se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la BCRP. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K
Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Harvoni, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Influencia del tratamiento con antivirales de acción directa sobre los fármacos que se metabolizan en el hígado
La farmacocinética de los fármacos que se metabolizan en el hígado (p. ej. medicamentos inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con antivirales de acción directa, relacionados con la eliminación del virus de la hepatitis C.

Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos
En la Tabla 5 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 5: Interacciones entre Harvoni y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO		
		La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir. Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de Harvoni.
Antiácidos		
P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Aumento del pH gástrico)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
Antagonistas de los receptores H₂		Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con Harvoni en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada simultáneamente con Harvoni^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)	
Cimetidina^e Nizatidina^e Ranitidina^e	(Aumento del pH gástrico)	
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada 12 horas antes de Harvoni^d	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12) (Aumento del pH gástrico)	
Inhibidores de la bomba de protones		Se pueden administrar dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg simultáneamente con Harvoni. Los
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
única) ^{c/} sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^c Omeprazol administrado simultáneamente con Harvoni Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e	Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Aumento del pH gástrico)	inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de Harvoni.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con Harvoni
Digoxina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	La administración concomitante de Harvoni con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con Harvoni.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con Harvoni. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	(Inhibición de la glucoproteína P)	
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Harvoni.
ANTIEPILEPTICOS		
Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con fenobarbital y fenitoína.
Carbamazepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (ND/NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (ND/NP) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con carbamazepina.
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada.	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Prevista: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	oxcarbazepina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. Prevista: Rifampicina ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Observada: Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con rifampicina.
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. Prevista: Rifampicina ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Observada: Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) (Inducción de la glucoproteína P)	
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (ND/NP) GS 331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (ND/NP) (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con rifabutina.
Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con rifapentina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.



SEDANTES/HIPNÓTICOS

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)	
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día)^{c, d}	Emtricitabina ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Rilpivirina ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,24)	
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	Abacavir ↔ C _{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Lamivudina ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C _{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C _{min} 1,26 (1,17; 1,36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35) GS-331007 ↔ C _{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C _{min} 1,08 (1,01; 1,14)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de abacavir/ lamivudina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C _{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C _{min} 2,36 (2,08; 2,67) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C _{min} 1,28 (1,21; 1,36)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de atazanavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d} Administrados simultáneamente^f	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C _{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ritonavir ↔ C _{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C _{min} 1,45 (1,27; 1,64) Emtricitabina ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C _{min} 1,04 (0,96; 1,12)	Cuando se administró con tenofovir disoproxil fumarato usado conjuntamente con atazanavir/ritonavir, Harvoni aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas. Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)	aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)^d	Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de darunavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir	Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	
(400 mg una vez al día)	Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día)^{c, d} Administrados simultáneamente^{e f}	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) Emtricitabina ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) Sofosbuvir	Cuando se administró con darunavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)	
Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Cuando se administra con lopinavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, se espera que Harvoni aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
Tipranavir potenciado con ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de Harvoni con tipranavir (potenciado con ritonavir) reduzca las concentraciones de ledipasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de Harvoni. No se recomienda dicha administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	Raltegravir ↓ C_{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C_{min} 1,15 (0,90; 1,46)	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de raltegravir.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^{c/} sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^c	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir <i>Observada:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Cobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22)	Cuando se administra con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, se espera que Harvoni aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de Harvoni y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	
Dolutegravir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No es necesario ajustar la dosis.
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Harvoni está contraindicado con hierba de San Juan.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina ⁹	↑ Rosuvastatina	La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces del AUC), lo que se asocia con un incremento del

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	
	(Inhibición de los transportadores de fármacos PTAO y BCRP).	riesgo de miopatía, incluida rhabdomiolisis. La administración concomitante de Harvoni con rosuvastatina está contraindicada.
Pravastatina ^g	↑ Pravastatina	La administración concomitante de Harvoni con pravastatina puede aumentar significativamente la concentración de pravastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía. Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis.
Otras estatinas	<i>Prevista:</i> ↑ Estatinas	No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con Harvoni, se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de metadona.
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])/sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	R-metadona ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-metadona ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	
	GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ⁹	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de ciclosporina al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se requiera una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	Ciclosporina ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimús	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de Harvoni ni de tacrolimús al inicio de la administración concomitante. Posteriormente, es posible que se requiera una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de tacrolimús.
Tacrolimús (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	Tacrolimús ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Harvoni
	↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Etinilestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	Norelgestromina ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Etinilestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	



- a. Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado en forma de Harvoni.
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- e. Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- f. La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y Harvoni ofreció resultados similares.
- g. Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- h. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

**3.4.1.7 OFEV® 150mg
 OFEV® 100mg**

Expediente : 20103084 / 20126426
Radicado : 20191145641 / 20201068690
 20191145649 / 20201067430
Fecha : 02/04/2020 / 31/03/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Ofev está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.

Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios INPULSIS, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de nintedanib en el 4,4% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev podrá reanudarse en una dosis

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la interrupción de nintedanib en el 2,0% de los pacientes. Los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios impulsivos con Ofev, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con Ofev (10,3%) que en el grupo tratado con placebo (7,8%). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico más frecuente. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%). Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios impulsivos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios impulsivos. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7% de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con nintedanib y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con nintedanib (1,6%) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5%).

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios impulsivos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev. El tratamiento con Ofev debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con ofev debe ser iniciado, o reanudado en el caso de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día.

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con Ofev que deben usar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con ofev y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Ofev.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Ofev, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002566 y 2020002570 respectivamente, emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión No.2019FEB15_V14
- Información para prescribir versión V_14 del 15 de febrero de 2019

Nuevas indicaciones:

Ofev® está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de la progresión de la enfermedad.

Ofev® está indicado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev® está indicado.

La dosis recomendada de Ofev® es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas de Ofev® podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse con la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.”

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev®



Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones. No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina: CrCL < 30 ml/min)

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B)

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Ofev® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C)

Modo de administración

Las cápsulas de Ofev® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio SENSIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9 % de los pacientes

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio SENSICIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev®.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con Ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con Ofev® (10,3 % para INPULSIS;

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



11,1 % para SENCIS) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para INPULSIS; 8,3 % para SENCIS). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios INPULSIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev®: 1,3 %). En el estudio SENCIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; Ofev®: 1,4 %)

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios INPULSIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con Ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %).

En el estudio SENCIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con Ofev®

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev®. El tratamiento con Ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera

Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Ofev® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev®

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev®

Nuevas reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad

Ofev® ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos, los eventos adversos asociados con el uso de ofev® informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección advertencias y precauciones especiales

Resumen de reacciones adversas

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Pancreatitis [59]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [24] Elevación de las enzimas hepáticas • Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) • Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) • Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP) • Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Sangrado ^{1,2} [59]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia [56]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Descenso de peso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, Prurito [58]

El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la



base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo

Si se coadministran junto con Ofev®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporal o definitiva del tratamiento con Ofev®

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Se recomienda que Ofev® se administre con alimentos

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de Nintedanib

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de indicaciones y dosificación, por cuanto el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6.; en vista de que se mantiene la incertidumbre sobre la relevancia clínica de la diferencia encontrada en la capacidad vital forzada al año de evaluación comparada con placebo, mientras existe una clara tendencia al deterioro de calidad de vida por los efectos adversos del medicamento.

Las proyecciones propuestas como argumentación por el interesado para sustentar la relevancia clínica de la diferencia pueden ser hipótesis de trabajo, mas no evidencia concluyente de un beneficio.

De otro lado, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad. Trastornos gastrointestinales

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diarrea

En los estudios clínicos, la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 10,7 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio SENSICIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de Ofev® en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de Ofev® en el 6,9 % de los pacientes

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la interrupción del tratamiento con Ofev® en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio SENSICIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con Ofev® fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev®

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev®, a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.



Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite normal superior (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev® y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con Ofev® podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios clínicos con Ofev®, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con Ofev® (10,3 % para INPULSIS; 11,1 % para SENSICIS) que en el grupo tratado con placebo (7,8 % para INPULSIS; 8,3 % para SENSICIS). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. En los estudios INPULSIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev®: 1,3 %). En el estudio SENSICIS, los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en ambos grupos de tratamiento (placebo: 0,7 %; Ofev®: 1,4 %)

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos.

En los estudios INPULSIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con Ofev® y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con Ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5 %).



En el estudio SENCIS, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con Ofev®. El infarto de miocardio se observó con frecuencia baja en el grupo tratado con placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo tratado con Ofev®

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con Ofev®. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev®. El tratamiento con Ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con Ofev® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con Ofev® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera



Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con Ofev® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo Ofev®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev®

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev®

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ofev® ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con Ofev® 150 mg dos veces al día con placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización. En los estudios clínicos, los eventos adversos asociados con el uso de ofev® informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección advertencias y precauciones especiales

Resumen de reacciones adversas

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Pancreatitis [59]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [24] Elevación de las enzimas hepáticas - Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) - Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) - Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP) - Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Sangrado ^{1,2} [59]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia [56]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Descenso de peso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, Prurito [58]

El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

Los eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

Nuevas interacciones:

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{máx} en un estudio de interacciones medicamentosas específico

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{máx} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo

Si se coadministran junto con Ofev®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Ofev®

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.



Se recomienda que Ofev® se administre con alimentos

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos. Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de Nintedanib

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

En consecuencia con lo anterior, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201037501
Fecha : 25/02/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)
Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma urotelial

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

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

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

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.



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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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

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

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

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 adversas
- Inserto versión 012020 allegado mediante radicado No. 20201037501
- Información para Prescribir versión 012020 allegado mediante radicado No. 20201037501

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS ≥ 1) según lo determinado por una prueba validada, con progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

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

Cáncer de Cérvix

Seleccione los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de la expresión positiva de PD L1 en:

- NSCLC avanzado o metastásico.
- Cáncer de cérvix recurrente o metastásico

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno- mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno- mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno- mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno- mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar Permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar Permanentemente

Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar Permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

- En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:
- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
 - Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.



- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

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

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso postcomercialización se reportó: miocarditis.

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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

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

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino (Diferencia entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03
Otros tipos de Cáncer



Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial o cáncer de cérvix, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmunitario: linfohistiocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios fase III en la indicación solicitada, dado que lo allegado corresponde a un estudio en curso fase II de baja casuística, de etiqueta abierta y sin comparador.

Con relación a la dosificación, la Sala considera que debe ser ajustada de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.2.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las nuevas precauciones y advertencias para el producto de la referencia, así:

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de



insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

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

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso postcomercialización se reportó: miocarditis.

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

3.4.2.2. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20191113662 / 20201057371
Fecha : 11/03/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nueva contraindicación

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

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

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

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

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

Interferencia con análisis serológicos:

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos (RBCs) y esto puede resultar en una prueba indirecta positiva de coombs. La prueba indirecta positiva de coombs mediada por daratumumab puede persistir durante hasta 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los rbc's puede enmascarar la detección de anticuerpos de antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no resulta impactada.

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014526 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS 14 NOVIEMBRE 2019 allegado mediante radicado No. 20201057371
- Información para prescribir Versión CCDS 14 NOVIEMBRE 2019 allegado mediante radicado No. 20201057371

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas indicaciones

DARZALEX™ está indicado:

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Vía intravenosa

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

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

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

<u>Semanas</u>	<u>Esquema</u>
<u>Semanas 1 a 8</u>	<u>Semanalmente (8 dosis en total)</u>
<u>Semanas 9 a 24^a</u>	<u>Cada dos semanas (8 dosis en total)</u>

Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas
--	---------------------

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

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

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

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

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

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

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

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

Dosis faltante(s)

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

Modificaciones de la dosis

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

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

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

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX™.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones



subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

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

Medicamentos posteriores a la infusión

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

Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

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

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

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

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración. Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión
^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL
^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™. Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX™ como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de

infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).

- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX™.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	57	7	0
Estreñimiento	41	1	<1
Náusea	32	1	0
Vómito	17	1	0

Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	41	2	0
Fatiga	40	8	0
Dolor de espalda	34	3	<1
Astenia	32	4	0
Pirexia	23	2	0
Escalofríos	13	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0
Neumonía ^e	26	14	1
Infección del tracto urinario	18	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	22	1	0
Hiperglucemia	14	6	1
Hipocalcemia	14	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	29	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0
Dolor de cabeza	19	1	0
Parestesia	16	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	32	3	<1
Tos ^g	30	<1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	13	6	<1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	46	4	0
Estreñimiento	36	<1	0
Náusea	23	1	0
Vómito	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	33	1	0
Fatiga	28	4	0
Dolor de espalda	26	3	<1
Astenia	25	3	<1
Pirexia	18	2	0
Escalofríos	2	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	2	<1
Bronquitis ^d	21	1	0
Neumonía ^e	14	7	1
Infección del tracto urinario	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	15	<1	<1
Hiperglucemia	8	3	1
Hipocalcemia	9	1	1

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	15	0	0
Dolor de cabeza	11	0	0
Parestesia	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	20	1	0
Tos ^g	18	0	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0
Trombocitopenia	67	6	3
Leucopenia	90	30	5
Neutropenia	91	39	17
Linfopenia	84	41	11

	Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	24	0
Trombocitopenia	58	7	4
Leucopenia	82	20	4
Neutropenia	77	28	11
Linfopenia	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	21	1	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0
Neumonía ^b	16	12	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	16	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	10	4	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	14	1	0
Infecciones e infestaciones			

Infección del tracto respiratorio superior ^b	28	3	0
Neumonía ^b	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	8	< 1	0
Disnea ^b	5	1	0
Edema pulmonar ^b	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.
^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, **ver la sección** Reacciones a la infusión a continuación.
^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos
*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.
Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la **siguiente tabla**.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0
Trombocitopenia	88	27	11
Neutropenia	86	34	10
Linfopenia	85	46	12

	VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	50	21	0
Trombocitopenia	88	26	16
Neutropenia	87	32	11
Linfopenia	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006. La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	30	4	0
Vómitos	16	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Pirexia	26	2	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^d	17	0	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión	10	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	24	2	< 1
Vómitos	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Pirexia	21	2	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	17	1	0
Bronquitis ^c	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^d	9	0	0

Trastornos vasculares			
Hipertensión	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0
Trombocitopenia	81	9	5
Leucopenia	82	14	10
Neutropenia	63	19	14
Linfopenia	95	44	15

	VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	35	5	0
Trombocitopenia	58	8	3
Leucopenia	57	6	9
Neutropenia	41	10	9
Linfopenia	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	43	5	0
Náusea	24	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	35	6	< 1
Pirexia	20	2	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	7	3	0
Neumonía ^b	19	10	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	30	0	0
Disnea	21	3	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	25	3	0
Náusea	14	0	0
Vómito	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	28	2	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	1	0
Neumonía ^b	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso			

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dolor de cabeza	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	15	0	0
Disnea	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003		
	DRd (N=283) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0
Trombocitopenia	73	7	6
Neutropenia	92	36	17
Linfopenia	95	42	10

	Estudio MMY3003		
	Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	19	0
Trombocitopenia	67	10	5
Neutropenia	87	32	8
Linfopenia	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEXTM para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVD) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVD frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	5	1	1

Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	32	3	< 1
Vómito	11	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	22	1	0
Pirexia	16	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	27	0	0
Disnea ^b	21	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	2	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	22	1	0
Vómito	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	13	0	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	14	0	0
Disnea ^b	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004		
	DVd (N=243) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0
Trombocitopenia	90	28	19
Neutropenia	58	12	3
Linfopenia	89	41	7

	Estudio MMY3004		
	Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	56	14	0
Trombocitopenia	85	22	13
Neutropenia	40	5	<1
Linfopenia	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección [Reacciones a la Infusión](#) a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos
Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la [siguiente tabla](#).

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de ≥ 10% se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (≥ 20%) fueron RRI, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/10000).

Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculo- esquelético		10	1*
	Fatiga		37	2*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Pirexia	Muy Común	17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas ≥ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e



hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo DARZALEX™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

pancreatitis (1%).
La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX™ se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 19, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 19: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4, en cuanto a la indicación, la cual debe figurar así:

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

La Sala considera que para la indicación “En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.”, los datos de las variables OS y PFS aún son inmaduros, por tanto, la Sala considera prudente esperar datos adicionales para conceptuar sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento en esta indicación.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nueva dosificación / grupo etario:

Vía intravenosa

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

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

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de **DARZALEX™** en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de **DARZALEX™** administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

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

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

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

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

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

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

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

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

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
<u>Semanas 1 a 9</u>	<u>Semanalmente (9 dosis en total)</u>
<u>Semanas 10 a 24^a</u>	<u>Cada tres semanas (5 dosis en total)</u>

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas
---	---------------------

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

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

Dosis faltante(s)

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

Modificaciones de la dosis

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

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

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

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

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

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como premedicación en los días de infusión de DARZALEX™.

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

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

Medicamentos posteriores a la infusión

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

Monoterapia:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Terapia de combinación:

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

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

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

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se observaron diferencias generales en la seguridad o en la efectividad entre los pacientes ancianos y los más jóvenes.

No se consideran necesarios ajustes en las dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del

medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

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

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX™ como se describe a continuación.

- **Grado 1-2 (leve a moderado):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- **Grado 3 (severo):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia

de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX™.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX™ como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a $< 1\%$ para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DRd (N=364)</u>		
	<u>Cualquier grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de infusión^a</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u><1</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Diarrea</u>	<u>57</u>	<u>7</u>	<u>0</u>
<u>Estreñimiento</u>	<u>41</u>	<u>1</u>	<u><1</u>
<u>Náusea</u>	<u>32</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Vómito</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Edema periférico^b</u>	<u>41</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Fatiga</u>	<u>40</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Dolor de espalda</u>	<u>34</u>	<u>3</u>	<u><1</u>
<u>Astenia</u>	<u>32</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Pirexia</u>	<u>23</u>	<u>2</u>	<u>0</u>

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Escalofríos	13	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0
Neumonía ^e	26	14	1
Infección del tracto urinario	18	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	22	1	0
Hiperglucemia	14	6	1
Hipocalcemia	14	1	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	29	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0
Dolor de cabeza	19	1	0
Parestesia	16	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea ^f	32	3	<1
Tos ^g	30	<1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	13	6	<1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	46	4	0
Estreñimiento	36	<1	0
Náusea	23	1	0
Vómito	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	33	1	0
Fatiga	28	4	0
Dolor de espalda	26	3	<1
Astenia	25	3	<1
Pirexia	18	2	0
Escalofríos	2	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	36	2	<1
Bronquitis ^d	21	1	0
Neumonía ^e	14	7	1
Infección del tracto urinario	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Disminución del apetito	15	<1	<1
Hiperglucemia	8	3	1
Hipocalcemia	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Espasmos musculares	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	15	0	0
Dolor de cabeza	11	0	0
Parestesia	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Disnea ^f	20	1	0
Tos ^g	18	0	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^h	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.
Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0
Trombocitopenia	67	6	3
Leucopenia	90	30	5
Neutropenia	91	39	17
Linfopenia	84	41	11

	Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	24	0
Trombocitopenia	58	7	4
Leucopenia	82	20	4
Neutropenia	77	28	11
Linfopenia	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEXTM durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$)

fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	21	1	< 1
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0
Neumonía ^b	16	12	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	16	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	10	4	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Edema periférico ^b	14	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	28	3	0
Neumonía ^b	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	8	< 1	0
Disnea ^b	5	1	0

Edema pulmonar ^b	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ^b	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0
Trombocitopenia	88	27	11
Neutropenia	86	34	10
Linfopenia	85	46	12

	VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	50	21	0
Trombocitopenia	88	26	16
Neutropenia	87	32	11
Linfopenia	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006. La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>DVTd (N=536)</u>		
	<u>Cualquier Grado</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 3</u> <u>(%)</u>	<u>Grado 4</u> <u>(%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>35</u>	<u>3</u>	<u>< 1</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			

<u>Náusea</u>	<u>30</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
<u>Vómitos</u>	<u>16</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>26</u>	<u>2</u>	<u>≤ 1</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>27</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>20</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>17</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>10</u>	<u>4</u>	<u>0</u>

<u>Sistema de clasificación de órganos</u> <u>Reacciones adversas</u>	<u>VTd (N=538)</u>		
	<u>Cualquier Grado (%)</u>	<u>Grado 3 (%)</u>	<u>Grado 4 (%)</u>
<u>Reacciones de la infusión^a</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>			
<u>Náusea</u>	<u>24</u>	<u>2</u>	<u>≤ 1</u>
<u>Vómitos</u>	<u>10</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</u>			
<u>Pirexia</u>	<u>21</u>	<u>2</u>	<u>0</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>			
<u>Infección del tracto respiratorio superior^b</u>	<u>17</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Bronquitis^c</u>	<u>13</u>	<u>1</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>			
<u>Tos^d</u>	<u>9</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos vasculares</u>			
<u>Hipertensión</u>	<u>5</u>	<u>2</u>	<u>0</u>

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron

excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.
Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0
Trombocitopenia	81	9	5
Leucopenia	82	14	10
Neutropenia	63	19	14
Linfopenia	95	44	15

	VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	35	5	0
Trombocitopenia	58	8	3
Leucopenia	57	6	9
Neutropenia	41	10	9
Linfopenia	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	43	5	0
Náusea	24	1	0
Vómito	17	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	35	6	< 1
Pirexia	20	2	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	7	3	0
Neumonía ^b	19	10	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	30	0	0
Disnea	21	3	< 1

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	25	3	0
Náusea	14	0	0
Vómito	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	28	2	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	1	0
Neumonía ^b	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	15	0	0
Disnea	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los

pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003		
	DRd (N=283) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0
Trombocitopenia	73	7	6
Neutropenia	92	36	17
Linfopenia	95	42	10

	Estudio MMY3003		
	Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	19	0
Trombocitopenia	67	10	5
Neutropenia	87	32	8
Linfopenia	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0
Trastornos cardiacos			
Fibrilación atrial	5	1	1
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	32	3	< 1
Vómito	11	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	22	1	0
Pirexia	16	1	0
Infecciones e infestaciones			

Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	27	0	0
Disnea ^b	21	4	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	0	0	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	2	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	22	1	0
Vómito	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Edema periférico ^b	13	0	0
Pirexia	11	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de vías respiratorias superiores ^b	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	14	0	0
Disnea ^b	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004		
	DVd (N=243) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0
Trombocitopenia	90	28	19
Neutropenia	58	12	3
Linfopenia	89	41	7

	Estudio MMY3004		
	Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	56	14	0
Trombocitopenia	85	22	13

Neutropenia	40	5	<1
Linfopenia	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos
Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de ≥ 10% se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (≥ 20%) fueron RRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), rara (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy rara (< 1/10000).

Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis Neumonía **	Muy Común	17	1*
			12	0
			10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Muy Común	25	17*
			22	12
			20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Estreñimiento	Muy Común	21	0
			15	0
			14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda Artralgia Dolor en la extremidad Dolor de pecho musculoesquelético	Muy Común	20	2*
			16	0
			15	1*
			10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga Pirexia	Muy Común	37	2*
			17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas ≥ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia



de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones (1-4%) e infecciones fatales fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes conteniendo DARZALEX™ y los grupos de control activo. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

de lipasa.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX™ se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000, incluyendo reportes aislados
Desconocido	La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 19, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 19: Reacciones adversas post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.



Por último, la Sala recomienda negar el inserto por cuanto incluye la posología /indicación no recomendada para aprobación en el presente concepto.

3.4.2.3. LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201037112 / 20201040058
Fecha : 26/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 12mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Lemtrada® (Alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Nuevas advertencias y precauciones

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

Ei tratamiento con lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. Ej., la enfermedad de la membrana basal antglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a lemmtrada. Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre em han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea. Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con lemmtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti gbm) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre em a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de lemmtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti gbm. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento. Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti gbm. Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes. Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con lemmtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemmtrada en ensayos clínicos de em a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a lemmtrada. Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con lemmtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos. Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre em. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.



Hepatitis autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con lemrada durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con lemrada según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de lemrada. La mayoría de los pacientes tratados con lemrada en ensayos clínicos sobre em experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de lemrada. La incidencia de rai fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de lemrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de lemrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con lemrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de lemrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de lemrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de lemrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de lemrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-LA]) en ensayos clínicos controlados sobre em, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada. Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con lemrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre em, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con lemrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con lemrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional. la tasa

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a lemrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados. infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%). También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de lemrada (2 %). se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de hpv en forma anual. Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con lemrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con lemrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de lemrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales. se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con lemrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB 1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM. se ha informado de meningitis por listeria en los pacientes tratados con lemrada. la duración del riesgo incrementado para meningitis por listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. a menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes. Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de lemrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada. Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de lemrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lembrada no se ha administrado para el tratamiento de em de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de lemrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión. No hay datos disponibles acerca de la asociación de lemrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de vhb y/o vhc antes del inicio de lemrada, y se debe ejercer precaución al recetar lemrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con lemrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con lemrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con lemrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con lemrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular: en la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de lemrada.

Disección arterial cervicocefálica: en la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de lemrada.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocéfálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocéfálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con em tratados con lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre em y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con em que han recibido un ciclo de lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Ai igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

"CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

"prueba de función de la tiroides, como el nivel de tsh (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.



Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados acerca del uso de lemrada en mujeres embarazadas. Lemrada se debe administrar durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto. Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria; alemtuzumab también puede atravesar la barrera placentaria y, por lo tanto, puede representar un riesgo potencial para el feto. Se desconoce si alemtuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces cuando reciben un ciclo de tratamiento con lemrada y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento.

La enfermedad de tiroides conlleva riesgos especiales en mujeres embarazadas. Si no se recibe un tratamiento para el hipotiroidismo durante el embarazo, existe un mayor riesgo de sufrir un aborto espontáneo y efectos fetales, como retraso mental y enanismo. En las madres con enfermedad de graves, los anticuerpos receptores de las hormonas maternas estimulantes de la tiroides pueden transferirse al feto en desarrollo y pueden provocar la enfermedad de graves neonatal pasajera.

Trabajo de parto y parto

Sin especificaciones.

Lactancia

Lemrada se detectó en la leche y las crías lactantes de ratones hembra a quienes se les administraron 10 mg/kg de lemrada durante 5 días consecutivos después del parto. Se desconoce si lemrada se excreta en la leche humana. Ya que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra lemrada a una mujer que está amamantando. Se debe discontinuar el amamantamiento durante cada ciclo de tratamiento con lemrada y durante 4 meses después de la última infusión de cada ciclo de tratamiento.

Grupos o situaciones especiales

Grupos especiales

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de lemrada en pacientes pediátricos con menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de lemrada no incluyeron cantidades suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores para determinar si su respuesta es diferente a la de sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado lemrada en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201037112
- Información para Prescribir Versión 7 según CCDS V.14 LRC del 5 de noviembre de 2019. Revisión Local: Enero 2020 allegado mediante radicado No. 20201037112

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

LEMTRADA (alemtuzumab) está indicado como una terapia modificadora de enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con enfermedad altamente activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia de modificadora de la enfermedad (DMT) o
- Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas al gadolinio en la RM (resonancia magnética) cerebral o un aumento significativo en la carga de la lesión T2 en comparación con una resonancia magnética reciente

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y método de administración

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos:

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del *vial* de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur. Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada *vial* está previsto solo para un único uso.

Administre LEMTRADA en un entorno en el que el equipo y el personal estén disponibles para manejar adecuadamente anafilaxia, reacciones graves a la infusión, isquemia miocárdica, infarto de miocardio y reacciones adversas cerebrovasculares.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento.

En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Nuevas contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:



- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH)
- en pacientes con infección activa grave
- en pacientes con hipertensión no controlada
- en pacientes con antecedentes de disección arterial de las arterias cervicocefálicas
- en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular
- en pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio
- en pacientes con coagulopatía conocida o en tratamiento anticoagulante concomitante

Nuevas precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, e/ paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar e/ seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con LEMTRADA puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, las cuales pueden ser graves y potencialmente mortales. Las condiciones autoinmunes reportadas incluyen trastornos de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmune (ITP) o, rara vez, nefropatías (p. Ej., Enfermedad de la membrana basal anti-glomerular), hepatitis autoinmune (AIH) y hemofilia A adquirida. En el entorno posterior a la comercialización, se han observado pacientes que desarrollan múltiples trastornos autoinmunes después del tratamiento con LEMTRADA. Los pacientes que desarrollan autoinmunidad deben ser evaluados para otras condiciones mediadas por autoinmunidad. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible aparición posterior de trastornos autoinmunes después del período de monitoreo de 48 meses.

Hemofilia A adquirida

Se han reportado casos de hemofilia A adquirida (anticuerpos anti-factor VIII) tanto en ensayos clínicos como en entornos posteriores a la comercialización. Los pacientes suelen presentar hematomas subcutáneos espontáneos y hematomas superficiales extensos, aunque pueden producirse hematuria, epistaxis, hemorragia gastrointestinal u otros tipos de sangrado. Se debe obtener un panel de coagulopatía que incluya aPTT en todos los pacientes que presenten tales síntomas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hemofilia A adquirida y se les debe aconsejar que busquen atención médica inmediata si se presenta alguno de estos síntomas.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.



Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (*complete blood counts*, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM. La enfermedad anti-GBM puede conducir a insuficiencia renal que requiere diálisis y / o trasplante si no se trata rápidamente y puede ser mortal si no se trata. Se debe recordar al paciente que debe estar atento a los síntomas que pueda experimentar y buscar ayuda médica inmediata si tiene alguna inquietud.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica. En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. Después de este período de tiempo, las pruebas deben realizarse en función de los hallazgos clínicos que sugieran disfunción tiroidea o en caso de embarazo.

La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado casos de hepatitis autoinmune (incluyendo casos fatales y casos que han requerido trasplante de hígado) con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado. Las pruebas de función hepática deben realizarse antes del tratamiento inicial y en intervalos mensuales hasta al menos 48 meses después de la última infusión.

Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de hepatitis autoinmune y los síntomas relacionados.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de dolor de cabeza, pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente.

Durante el uso post-comercialización, se han informado eventos adversos graves, a veces fatales e impredecibles de varios sistemas de órganos. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular (incluido accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico), disección arterial cervicocéfálica (por ejemplo, vertebral, carótida) y trombocitopenia. Las reacciones podrían ocurrir después de cualquiera de las dosis durante el curso del tratamiento. En la mayoría de los casos, el tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 1 a 3 días después de la infusión de LEMTRADA. Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas, y se les deberá recomendar que busquen atención médica inmediata si ocurre alguno de estos síntomas.

ACV hemorrágico

En pacientes con documentación disponible, se observó que hubo un aumento de la presión arterial desde el inicio antes de la hemorragia. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Isquemia miocárdica e infarto de miocardio

Se observó que en algunos de los pacientes, la presión arterial y / o la frecuencia cardíaca eran temporalmente anormales durante la infusión. No hubo factores de riesgo obvios en la mayoría de los pacientes.

Diseccción de las arterias cervicocefálicas.

Se han notificado casos de disecciones arteriales cervicocefálicas, incluidas disecciones múltiples, tanto en los primeros días después de la infusión de LEMTRADA como en el primer mes después de la infusión.

Hemorragia alveolar pulmonar

Los casos informados de eventos asociados temporalmente no estaban relacionados con la enfermedad anti-GBM (síndrome de Goodpasture).

Trombocitopenia

La trombocitopenia ocurrió dentro de los primeros días después de la infusión (a diferencia de la PTI). A menudo era autolimitado y relativamente leve, aunque la gravedad y el resultado eran desconocidos en muchos casos.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante y por al menos 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Se debe considerar un tiempo de observación extendido, según corresponda. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Instrucciones de infusión para reducir las reacciones graves asociadas temporalmente con la infusión de LEMTRADA

- Evaluaciones previas a la infusión:

- o Obtenga un ECG basal y signos vitales, incluida la medición de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Practique pruebas de laboratorio (hemograma completo con diferencial, transaminasas séricas, creatinina sérica, prueba de la función tiroidea y análisis de orina con microscopía).

- Durante la infusión:

- o Realizar un monitoreo continuo / frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el estado clínico general del paciente.

- En caso de un evento adverso severo

- Interrumpa la infusión.
 - Evalúe médicamente al paciente guiado por el perfil de eventos adversos de LEMTRADA antes de considerar reiniciar la terapia.
 - Proporcione el tratamiento apropiado según sea necesario.



- Considere suspender permanentemente la infusión de LEMTRADA si el paciente muestra síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar).

- Post-infusión:

Se recomienda la observación de las reacciones a la infusión durante un mínimo de 2 horas después de la infusión de LEMTRADA. Los pacientes con síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de un evento adverso grave asociado temporalmente con la infusión (isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular hemorrágico, disección arterial cervico-cefálica o hemorragia alveolar pulmonar) deben controlarse estrechamente hasta la resolución completa de los síntomas. El tiempo de observación debe extenderse según corresponda. Se debe educar a los pacientes sobre el potencial de inicio tardío de las reacciones asociadas a la infusión y se les debe indicar que informen los síntomas y busquen la atención médica adecuada.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Durante el uso post-comercialización, se ha reportado LHH (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con LEMTRADA. La LHH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmuno-patológica que se caracteriza por signos y síntomas clínicos de inflamación sistémica extrema. LHH se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Se relaciona con tasas altas de mortalidad si no se detecta ni se trata en etapa temprana. Se ha informado que los síntomas ocurren de entre pocos meses a cuatro años después de iniciar el tratamiento. Los pacientes deben ser informados de los síntomas de LHH y del tiempo de inicio. Se deberá evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmuno-patológica, y se deberá considerar un diagnóstico de LHH

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-1a]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM)

La leucoencefalopatía progresiva multifocal (LPM) es una infección vírica oportunista del cerebro ocasionada por el virus JC (VJC) que, por lo general, solo ocurre en pacientes inmunocomprometidos y que normalmente provoca la muerte o discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados con la LPM son distintos, progresan durante días o semanas, e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteración de la visión y cambios en la forma de pensar, la memoria y la orientación que ocasionan confusión y cambios en la personalidad.

No se ha reportado ningún caso de LPM en los estudios clínicos de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple. Se ha reportado LPM en el entorno post-



comercialización en pacientes con otros factores de riesgo, específicamente antes del tratamiento con productos para la EM asociada a la LPM.

Los resultados de las IRM (imágenes de resonancia magnética) pueden ser aparentes antes de los signos o síntomas clínicos. En pacientes tratados con otros medicamentos para la EM asociada con la LPM se han informado casos de LPM, que se diagnosticó con base en los resultados de las IRM y la detección de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo en ausencia de signos o síntomas clínicos específicos para la LPM. Posteriormente, muchos de estos pacientes presentaron síntomas con la LPM. Por lo tanto, el monitoreo mediante IRM, incluido el momento previo a iniciar el tratamiento con LEMTRADA, de los signos que pueden ser consistentes con la LPM puede ser útil; cualquier resultado sospechoso debe conducir a una investigación adicional para realizar un diagnóstico temprano de la LPM, de estar presente. Después de la interrupción de la administración de otra medicación para la EM asociada a la LPM, se informó la disminución de la mortalidad y la morbilidad relacionadas con la LPM en pacientes que inicialmente fueron asintomáticos al momento del diagnóstico en comparación con los pacientes que presentaban signos y síntomas clínicos característicos al momento del diagnóstico. Se desconoce si estas diferencias se deben a la detección temprana y la interrupción del tratamiento de la EM o a las diferencias en la enfermedad de estos pacientes.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB-1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por *Listeria* en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por *Listeria* no es clara, aunque los casos de meningitis por *Listeria* general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por *Listeria* puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de *Listeria monocytogenes*.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden



tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada.



No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial y transaminasas séricas (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la indicación “Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realizadas al gadolinio en la RM (resonancia magnética) cerebral o un aumento significativo en la carga de la lesión T2 en comparación con una resonancia magnética reciente”, que sugiere un uso de primera línea en algunos paciente no está suficientemente soportada en la información allegada, por tanto la Sala conceptúa que la indicación debe figurar únicamente así:

Lemtrada (alemtuzumab) está indicado como una terapia modificadora de enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes: Pacientes con enfermedad altamente activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (DMT).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir la siguiente información en posología, precauciones y advertencias y en consecuencia allegar la IPP e inserto actualizados:

- **En posología y forma de administración:**

El tratamiento con Lemtrada sólo debe ser iniciado y supervisado por un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en un hospital con fácil acceso a cuidados intensivos. Se debe disponer de los especialistas y los equipos necesarios para el diagnóstico y la gestión puntual de las reacciones adversas, especialmente isquemia, infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe haber recursos disponibles para tratar los casos de síndrome de liberación de citoquinas, hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas.

Las dosis que no se administren no deben administrarse el mismo día que una dosis programada.

- En contraindicaciones:

Pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes (además de EM).

- En advertencias y precauciones

No se recomienda el uso de Lemtrada en pacientes con formas no activas de la enfermedad o en aquellos que estén estables con su tratamiento actual.

Malignidad (no está este ítem en precauciones)

Al igual que con otros tratamientos inmunomoduladores, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con Lemtrada en pacientes con enfermedad maligna preexistente y/o en desarrollo. Actualmente se desconoce si Lemtrada confiere un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos de tiroides, ya que la autoinmunidad del tiroides en sí misma puede ser un factor de riesgo para los tumores malignos de tiroides

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lemtrada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

La mayoría de pacientes experimentan RAP que se producen durante o en las 24 horas siguientes al tratamiento con Lemtrada. Algunas RAP (por ejemplo, mareo) podrían afectar de forma temporal a la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas y se debe tener precaución hasta que se resuelvan.

Fertilidad

No existen datos clínicos adecuados sobre seguridad sobre el efecto de Lemtrada en la fertilidad. En un subestudio con 13 pacientes varones tratados con Lemtrada (en tratamiento con 12 mg o 24 mg), no hubo evidencia de aspermia, azoospermia, recuento de espermatozoides sistemáticamente reducido, trastornos de la movilidad o un aumento de anomalías morfológicas del espermatozoide. Se sabe que el CD52 está presente en los tejidos reproductivos humanos y de roedores. Los datos sobre animales han mostrado efectos en la fertilidad de ratones humanizados, no obstante, se desconoce si existe un posible impacto en la fertilidad humana durante el periodo de exposición, según los datos disponibles.

- En el ítem purpura trombocitopénica, adicionar: Advertir al paciente consultar en caso de presentar síntomas o signos de sangrado
- En el ítem enfermedad tiroidea, adicionar: Independientemente del estado de los anticuerpos anti-TPO en el tratamiento previo, los pacientes pueden desarrollar un acontecimiento adverso relacionado con el tiroides y se deben realizar todas las pruebas - analíticas de forma periódica
- En reacciones asociadas a la perfusión, adicionar: Pueden aparecer manifestaciones clínicas de anafilaxis similares a las manifestaciones clínicas de las reacciones asociadas a la perfusión, pero tendrán tendencia a ser más graves o potencialmente una amenaza para la vida.
- En instrucciones de perfusión, adicionar: Se deben realizar recuentos plaquetarios inmediatamente después de la perfusión en los días 3 y 5 del primer ciclo de perfusión, así como inmediatamente después de la perfusión

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

en el día 3 de cualquier ciclo posterior. La trombocitopenia clínicamente significativa se debe seguir hasta la resolución. Se debe considerar la derivación a un hematólogo para su control.

- En reacciones adversas, debe incluir:

Tabla 1: Reacciones adversas en el estudio 1, 2, 3 y 4 observadas en los pacientes tratados con LEMTRADA 12 mg y en la vigilancia poscomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, infección por virus herpes ¹	Infecciones por herpes zoster ² , infecciones del tracto respiratorio inferior, gastroenteritis, candidiasis oral, candidiasis vulvovaginal, gripe, infección de oído, neumonía, infección vaginal, infección dental	Onicomicosis, gingivitis, infección cutánea fúngica, amigdalitis, sinusitis aguda, oclulitis, neumonitis, tuberculosis, infección por citomegalovirus		Listeriosis/Listeria meningitis, reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Papiloma de piel			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia, leucopenia, incluyendo neutropenia	Linfadenopatía, púrpura trombocitopénica inmune, trombocitopenia, anemia, hematocrito disminuido, leucocitosis	Pancitopenia, anemia hemolítica, hemofilia A adquirida	Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)	
Trastornos del sistema inmunológico		Síndrome de liberación de citoquinas ³ , hipersensibilidad incluyendo anafilaxis ⁴			
Trastornos endocrinos	Enfermedad de Basedow, hipertiroidismo, hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune incluyendo tiroiditis subaguda, bocio,			

		anticuerpos antitiroideos positivos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio*, ansiedad, depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Brote de EIM, mareo*, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia*, migraña*	Alteración sensitiva, hiperestesia, cefalea tensional		letas hemorrágico e isquémico'', disección arterial cervicocefálica''
Trastornos oculares		Conjuntivitis, oftalmopatía endocrina, visión borrosa	Diplopia		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Dolor de oído		
Trastornos cardíacos	Taquicardia*	Bradicardia*, palpitaciones*	Fibrilación auricular*		Isquemia'', infarto de miocardio ''
Trastornos vasculares	Rubefacción*	Hipotensión*, hipertensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, tos, epistaxis, hipo, dolor orofaríngeo, asma	Opresión en la garganta*, irritación de garganta		Hemorragia alveolar pulmonar''
Trastornos gastrointestinales	Náusea*	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, dispepsia*, estomatitis	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorragia gingival, sequedad de boca, disfagia, trastornos gastrointestinales, hematoquecia		
Trastornos hepatobiliares		Aspartato aminotransferasa aumentada, aumento de alanina aminotransferasa	Colecistitis incluyendo colecistitis acalculosa y colecistitis acalculosa aguda		Hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y	Urticaria*, erupción*,	Eritema*, equimosis,	Ampollas, sudores		

del tejido subcutáneo	prurito*, erupción generalizada*	alopecia, hiperhidrosis, acné, lesiones en la piel, dermatitis	nocturnos, hinchazón de la cara, eczema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad, espasmos musculares, cervicalgia, dolor musculoesquelético	Rigidez musculoesquelética, malestar en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria	Nefrolitiasis, cetonuria, nefropatías incluyendo enfermedad anti-MBG		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia, menstruación irregular	Displasia cervical, amenorrea		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre*, fatiga*, escalofríos*	Malestar torácico*, dolor*, edema periférico, astenia, enfermedad de tipo gripal, malestar general, dolor en el lugar de perfusión			
Exámenes complementarios		Creatinina en sangre aumentada	Disminución de peso, aumento de peso, recuento de glóbulos rojos disminuido, test positivo a bacterias, aumento de la glucosa en sangre, aumento del volumen medio celular		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y		Contusión, reacción relacionada con la			

complicaciones de procedimientos terapéuticos		perfusión			
---	--	-----------	--	--	--

* Las infecciones por Herpes virus incluye: herpes oral, herpes simplex, herpes genital, infección por virus herpes, herpes simplex genital, dermatitis herpética, herpes simplex oftálmico, serología de herpes simplex positiva.

* Las infecciones por Herpes zoster incluye: herpes zoster, herpes zoster cutáneo diseminado, herpes zoster oftálmico, herpes oftálmico, infección neurológica por herpes zoster, meningitis por herpes zoster.



Así mismo, la Sala considera que el interesado debe presentar una propuesta para gestionar los riesgos del medicamento en Colombia, que incluyan información para el paciente y un mecanismo para el seguimiento individualizado de cada paciente.

Por último, la Sala le solicita al interesado que explique a la luz del parágrafo 1 y 2 del artículo 78 del Decreto 677 de 1995, el cambio en el nombre comercial (Lemtrada vs. mabcampath/campath). Así mismo, las razones por las cuales no reivindica la indicación aprobada por la Sala: “Tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica que han sido tratados con agentes alquilantes y en los que no se ha logrado una respuesta completa o parcial, o que solo han logrado una remisión de corta duración (menos de seis meses) tras el tratamiento con fosfato de fludarabina.”

3.4.2.4. REVESTIVE 5 mg

Expediente : 20145086
Radicado : 20201063530
Fecha : 19/03/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 5mg de Teduglutida

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Teduglutida está indicado para el tratamiento coadyuvante de pacientes adultos con síndrome de intestino corto (SIC) que dependen del soporte de nutrición parenteral al menos 3 veces por semana por mínimo 1 año.

Los pacientes deben ser estables al menos durante 4 semanas en su régimen de soporte parenteral antes de iniciar el tratamiento con teduglutida.

Si no se logra una mejoría general después de 6 meses, en cuanto a la disminución de nutrición parenteral de al menos el 20% se debe suspender el tratamiento.

El cuanto al uso en pediatría no se recomienda por cuanto la información clínica presentada para este grupo etario no es suficiente para establecer la seguridad y eficacia en el mismo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto, o a trazas de residuos de tetraciclinas. Posible neoplasia maligna o neoplasia maligna activa.

Pacientes con antecedentes de neoplasia maligna en el tracto gastrointestinal, incluyendo el sistema hepatobiliar y el páncreas, durante los últimos 5 años.

Precauciones y advertencias:

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

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente (p. Ej., edad, enfermedad subyacente). Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes



Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. Ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

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 adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto V3 Fecha de revisión enero 2020 allegado mediante radicado No 20201063530
- Información para Prescribir V3 Fecha de revisión enero 2020 allegado mediante radicado No 20201063530
- Declaración sucinta V3 Fecha de revisión enero 2020 allegado mediante radicado No 20201063530

Nuevas indicaciones:

Revestive está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥1 año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica a continuación en la Tabla 2. También hay disponibles viales de 1,25 mg de concentración para uso pediátrico (pacientes con un peso corporal <20 kg).

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas. No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses.

Tabla 2

Peso corporal	Concentración de 5 mg
	Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver la Tabla 1 del apartado “Adultos”

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 %.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Revestive en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestive no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Adultos

Pólipos colorrectales



En el momento de comenzar el tratamiento con Revestive, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestive. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente). Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestive.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

Revestive contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en el estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

Frecuencia	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Sistema de clasificación de órganos				
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	<i>Enfermedad seudogripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		

Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis† Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	Pólipo gástrico
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección‡	Edema periférico		Retención de líquidos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante ≥2 años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros



parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para esta población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 1 año de edad.

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.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Un estudio in vitro apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar cuál es el objeto de la declaración sucinta, por cuanto la información que ésta contiene no hace mención a algunos aspectos de interés, tales como, reacciones adversas a medicamentos, embarazo y posología en niños.

De otro lado, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto V3 Fecha de revisión enero 2020 allegado mediante radicado No 20201063530**
- **Información para Prescribir V3 Fecha de revisión enero 2020 allegado mediante radicado No 20201063530**

Nuevas indicaciones:

Revestive está indicado para el tratamiento del síndrome de intestino corto (SIC) en pacientes de 1 año de edad o mayores. Los pacientes deben estar estables tras el periodo de adaptación intestinal posterior a la cirugía.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El tratamiento no se debe iniciar hasta que no sea razonable suponer que el paciente está estable tras el periodo de adaptación intestinal. Antes del comienzo del tratamiento se deben optimizar y estabilizar el fluido intravenoso y el aporte nutricional.

La evaluación clínica del médico debe considerar los objetivos de tratamiento individuales y las preferencias del paciente. El tratamiento se debe interrumpir si no se consigue una mejora general de la enfermedad del paciente. En todos los pacientes se deben monitorizar la eficacia y seguridad de forma estrecha y permanente, de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Revestive es de 0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día. El volumen de inyección por peso corporal se indica a continuación en la Tabla 1. Debido a la heterogeneidad de la población que padece SIC, se debe considerar cuidadosamente la disminución monitorizada de la dosis diaria en algunos pacientes, con el fin de optimizar la tolerabilidad del tratamiento. Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día.

El efecto del tratamiento se debe evaluar después de 6 meses. Los datos limitados de los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes pueden necesitar más tiempo para responder al tratamiento (es decir, aquellos que aún tienen colon en continuidad o íleon distal/terminal). Si no se logra una mejoría general después de 12 meses, se debe reconsiderar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se recomienda el tratamiento continuado para los pacientes que han dejado la nutrición parenteral.

Tabla 1

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
50-53 kg	0,26 ml
54-57 kg	0,28 ml
58-61 kg	0,30 ml
62-65 kg	0,32 ml
66-69 kg	0,34 ml
70-73 kg	0,36 ml
74-77 kg	0,38 ml
78-81 kg	0,40 ml
82-85 kg	0,42 ml
86-89 kg	0,44 ml
90-93 kg	0,46 ml

Población pediátrica (≥1 año)

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento del SIC pediátrico.

La dosis recomendada de Revestive en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) es la misma que en adultos (0,05 mg/kg de peso corporal una vez al día). El volumen de inyección por peso corporal cuando se usa el vial de 5 mg de concentración se indica

a continuación en la Tabla 2. También hay disponibles viales de 1,25 mg de concentración para uso pediátrico (pacientes con un peso corporal <20 kg).

Si se olvida una dosis, esta se debe inyectar lo antes posible ese mismo día. Se recomienda un periodo de tratamiento de 6 meses, tras el cual se debe evaluar el efecto del tratamiento. En niños menores de 2 años, el tratamiento se debe evaluar tras 12 semanas No se dispone de datos en pacientes pediátricos después de 6 meses.

Tabla 2

Peso corporal	Concentración de 5 mg Volumen de inyección
10-11 kg	0,05 ml
12-13 kg	0,06 ml
14-17 kg	0,08 ml
18-21 kg	0,10 ml
22-25 kg	0,12 ml
26-29 kg	0,14 ml
30-33 kg	0,16 ml
34-37 kg	0,18 ml
38-41 kg	0,20 ml
42-45 kg	0,22 ml
46-49 kg	0,24 ml
≥50 kg	Ver la Tabla 1 del apartado “Adultos”

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal leve. En pacientes pediátricos o adultos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min) y nefropatía terminal, la dosis diaria se debe reducir un 50 %.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, según un estudio realizado en sujetos con clasificación Child-Pugh grado B. Revestive no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Revestive en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración



La solución reconstituida se debe administrar por inyección subcutánea una vez al día, alternando los sitios entre uno de los cuatro cuadrantes del abdomen. En caso de dificultad para la inyección en el abdomen por dolor, cicatrices o endurecimiento del tejido, se puede administrar también en el muslo. Revestivie no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Nuevas precauciones y advertencias:

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

Adultos

Pólipos colorrectales

En el momento de comenzar el tratamiento con Revestivie, se debe realizar una colonoscopia con eliminación de pólipos. Se recomienda realizar colonoscopias de seguimiento una vez al año (o pruebas de diagnóstico por imagen alternativas) durante los dos primeros años del tratamiento con Revestivie. Se recomienda realizar colonoscopias posteriores a intervalos mínimos de cinco años. Se debe realizar una evaluación individual sobre el aumento de la frecuencia de las revisiones en base a las características del paciente (p. ej., edad, enfermedad subyacente). Si se observa un pólipo, se recomienda el cumplimiento de las directrices vigentes para el seguimiento de pólipos. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestivie.

Neoplasia gastrointestinal, incluido el sistema hepatobiliar

En el estudio de carcinogenicidad en ratas, se encontraron tumores benignos en el intestino delgado y los conductos biliares extrahepáticos. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios clínicos de más de un año de duración. Si se detecta alguna neoplasia maligna, se debe extirpar. En caso de neoplasia maligna, se debe suspender el tratamiento con Revestivie.

Vesícula biliar y conductos biliares

Se han notificado casos de colecistitis, colangitis y colelitiasis en estudios clínicos. En caso de síntomas relacionados con la vesícula biliar o los conductos biliares, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestivie.

Pancreopatías

En estudios clínicos se han notificado acontecimientos adversos pancreáticos, tales como pancreatitis aguda o crónica, estenosis del conducto pancreático, infección de páncreas y aumento de amilasa y lipasa en sangre. En caso de acontecimientos adversos pancreáticos, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestivie.

Monitorización del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas

Se debe mantener bajo estrecha vigilancia a los pacientes con SIC de acuerdo con las guías clínicas de tratamiento. Normalmente esto incluye la monitorización de la función del intestino delgado, vesícula biliar y conductos biliares, y páncreas para detectar signos y síntomas. Cuando sea necesario, también se podrán realizar pruebas analíticas adicionales y utilizar técnicas apropiadas de imagen.

Obstrucción intestinal

Se han notificado casos de obstrucción intestinal en estudios clínicos. En caso de obstrucción intestinal recurrente, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestivie.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sobrecarga de líquido

Se han observado casos de sobrecarga de líquidos en los ensayos clínicos. Los acontecimientos adversos de sobrecarga de líquidos ocurrieron con más frecuencia durante las 4 primeras semanas de tratamiento y disminuyeron con el tiempo.

Debido al aumento de absorción hídrica, se debe monitorizar a los pacientes con cardiopatía, como insuficiencia cardíaca e hipertensión, para detectar hipervolemia, especialmente durante el inicio del tratamiento. Se advertirá a los pacientes que deben ponerse en contacto con su médico en caso de aumento repentino de peso, edema maleolar y/o disnea. En general, la hipervolemia puede prevenirse mediante la evaluación apropiada y en el momento oportuno de las necesidades de nutrición parenteral. Esta evaluación debe realizarse con mayor frecuencia durante los primeros meses de tratamiento.

Se han observado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en los ensayos clínicos. En caso de un empeoramiento significativo de la cardiopatía, se debe evaluar de nuevo la necesidad de continuar el tratamiento con Revestive.

Mantenimiento hídrico durante el tratamiento con Revestive

Se debe reducir cuidadosamente y no suspender bruscamente el apoyo parenteral que reciben los pacientes tratados con Revestive. Se debe evaluar el estado hídrico del paciente tras la reducción del apoyo parenteral y realizar su correspondiente ajuste, cuando sea necesario.

Medicamentos concomitantes

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos concomitantes por vía oral que requieran un ajuste de la dosis o que presenten un margen terapéutico estrecho, debido al posible aumento de su absorción.

Patologías clínicas especiales

Revestive no se ha estudiado en pacientes con enfermedades concomitantes graves y clínicamente inestables (p. ej., cardiovasculares, respiratorias, renales, infecciosas, endocrinas, hepáticas o del SNC), ni en pacientes que presentaron neoplasias malignas en los últimos cinco años. Deben tomarse precauciones a la hora de prescribir Revestive.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Revestive en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles de utilización en pacientes con insuficiencia hepática moderada no sugieren la necesidad de limitar su uso.

Suspensión del tratamiento

Debido al riesgo de deshidratación, la suspensión del tratamiento con Revestive se debe realizar con precaución.

Población pediátrica

Consultar también las precauciones generales para adultos que se incluyen en esta sección.

Neoplasia/pólipos colorrectales

Antes de comenzar el tratamiento con Revestive, todos los niños y adolescentes se deben realizar un análisis de sangre oculta en heces. Es necesario realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia si hay signos de sangre en las heces sin causa

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

identificada. Posteriormente, se deben realizar anualmente análisis de sangre oculta en heces a los niños y a los adolescentes que estén recibiendo tratamiento con Revestive.

Se recomienda realizar una colonoscopia/sigmoidoscopia a todos los niños y adolescentes tras un año de tratamiento, posteriormente cada cinco años mientras reciben tratamiento continuo con Revestive, y si presentan una hemorragia gastrointestinal nueva o sin causa identificada.

Excipientes

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

Se debe tener precaución cuando se administre Revestive a personas con hipersensibilidad conocida a las tetraciclinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas se obtuvieron a partir de dos estudios clínicos controlados con placebo, con teduglutida en 109 pacientes con SIC tratados con dosis de 0,05 mg/kg/día y 0,10 mg/kg/día durante un máximo de 24 semanas. Aproximadamente el 52 % de los pacientes tratados con teduglutida presentaron reacciones adversas (frente al 36 % de los pacientes tratados con placebo). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor y distensión abdominal (45 %), infecciones en las vías respiratorias (28 %) (que incluyen nasofaringitis, gripe, infección del tracto respiratorio alto e infección del tracto respiratorio inferior), náuseas (26 %), reacciones en el lugar de la inyección (26 %), cefalea (16 %) y vómitos (14 %). Aproximadamente el 38 % de los pacientes con estoma presentaron complicaciones en el estoma gastrointestinal. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes expuestos a 0,05 mg/kg/día de teduglutida durante un máximo de 30 meses en un estudio abierto de extensión a largo plazo.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Todas las reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización se muestran en *cursiva*.

Frecuencia Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías respiratorias*	<i>Enfermedad seudogripal</i>		
Trastornos del sistema inmunológico				<i>Hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito Sobrecarga de líquidos		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad Insomnio		

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva		
Trastornos vasculares			Síncope	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Disnea		
Trastornos gastrointestinales	Distensión abdominal Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Pólipo colorrectal Estenosis colónica Flatulencia Obstrucción intestinal Estenosis del conducto pancreático Pancreatitis† Estenosis del intestino delgado	Pólipo en el duodeno	Pólipo gástrico
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis Colecistitis aguda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección‡	Edema periférico		Retención de líquidos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Complicación en el estoma gastrointestinal			

*Incluye los siguientes términos preferentes: nasofaringitis, gripe, infección de las vías respiratorias altas e infección de las vías respiratorias bajas.

†Incluye los siguientes términos preferentes: pancreatitis, pancreatitis aguda y pancreatitis crónica.

‡Incluye los siguientes términos preferentes: hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

Debido a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen péptidos, es posible que la administración de Revestive desencadene la formación de anticuerpos. Según los datos integrados de dos ensayos en adultos con SIC (un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, de 6 meses de duración, seguido de un ensayo abierto de 24 meses de duración), el desarrollo de anticuerpos frente a teduglutida en los sujetos tratados con 0,05 mg/kg de teduglutida una vez al día por vía subcutánea fue del 3 % (2/60) en el mes 3, del 17 % (13/77) en el mes 6, del 24 % (16/67) en el mes 12, del 33 % (11/33) en el mes 24 y del 48 % (14/29) en el mes 30. En los estudios de fase III realizados en pacientes con SIC que recibieron teduglutida durante ≥2 años, el 28 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a proteínas de E. coli (proteínas residuales de la célula huésped procedentes del proceso de fabricación). La formación de anticuerpos no se ha asociado a hallazgos de seguridad clínicamente significativos, a una disminución de la eficacia ni a cambios en la farmacocinética de Revestive.

Reacciones en el lugar de la inyección

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 26 % de los pacientes con SIC tratados con teduglutida, comparado con el 5 % de los pacientes del grupo de placebo. Las reacciones incluyeron hematoma en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección y hemorragia en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad moderada y ninguna dio lugar a la interrupción del medicamento.

Proteína C reactiva

Se observaron aumentos moderados de la proteína C reactiva de aproximadamente 25 mg/l durante los primeros 7 días de tratamiento con teduglutida, que fueron disminuyendo continuamente con la administración de las inyecciones diarias. Tras 24 semanas de tratamiento con teduglutida, los pacientes mostraron un ligero aumento global de la proteína C reactiva de 1,5 mg/l de promedio. Estos cambios no se asociaron con cambios en otros parámetros de laboratorio ni con síntomas clínicos notificados. No hubo aumentos medios clínicamente significativos de la proteína C reactiva desde el inicio después del tratamiento a largo plazo con teduglutida durante un máximo de 30 meses.

Población pediátrica

En dos ensayos clínicos completados se incluyeron 87 pacientes pediátricos (de 1 a 17 años) y se les expuso a teduglutida durante un periodo de hasta 6 meses. Ningún paciente abandonó los estudios debido a acontecimientos adversos. En general, el perfil de seguridad de teduglutida (incluyendo el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas, y la inmunogenicidad) en niños y adolescentes (de 1 a 17 años) fue similar al observado en adultos.

No se dispone todavía de datos de seguridad a largo plazo para esta población pediátrica. No se dispone de datos para niños menores de 1 año de edad.

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.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Un estudio in vitro apunta a que teduglutida no inhibe las enzimas del citocromo P450 metabolizadoras del fármaco. En base al efecto farmacodinámico de teduglutida, existe un riesgo de aumento de la absorción de los medicamentos que se usan de forma concomitante.

3.4.2.5 NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 20191121679 / 20201069212
Fecha : 03/04/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014668 emitido mediante Acta No. 14 de 2019, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 11/IPI 11 (10 de octubre de 2018) allegado mediante radicado No. 20191121679
- Información para prescribir versión GDS 11/IPI 11 (10 de octubre de 2018) allegado mediante radicado No. 20191121679

Nuevas indicaciones:

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes de 6 años o mayores inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Nueva dosificación y grupo etario

Nucala debe ser administrado por un profesional en atención a la salud.

Después de la reconstitución, Nucala sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen).

Poblaciones

Adultos y Adolescentes (12 años y mayores)

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años

Niños que pesen $\geq$ 40 kg

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños que pesen $<$ 40 kg

La dosis recomendada es de 40 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Cada vial de Nucala debe utilizarse para un solo paciente y se debe desechar el contenido restante del vial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nucala en niños menores de 6 años.

Ancianos (65 años o mayores)

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Insuficiencia renal

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante. El perfil de seguridad de Nucala en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (intervalo de 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abiertos fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (de entre 6 y 11 años de edad) con asma eosinofílica grave -recibieron Nucala durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de ellos recibieron Nucala durante otras 52 semanas. No se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas en estudios de asma grave en adolescentes y adultos.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10), no común (≥1/1,000 a <1/100) y rara (≥1/10000 a <1/1000).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Frecuente
	Infección de vías respiratorias inferiores	Frecuente
	Infección de vías urinarias	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia	Frecuente
	Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente

* Los síntomas más frecuentes relacionados con inyecciones subcutáneas incluyen: dolor, eritema, hinchazón, prurito y sensación quemante.

Datos Post-comercialización

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de modificación de indicaciones y dosificación, por cuanto la evidencia clínica sigue siendo insuficiente para sustentar la modificación de grupo etario solicitado. Lo anterior, dado que se requieren estudios controlados para establecer el balance de su eficacia y seguridad, adicionalmente, las extrapolaciones con base en estudios en adultos no se consideran soporte suficiente ni adecuado para extender a la población pediátrica la indicación solicitada.

De otro lado, la Sala recomienda aprobar las reacciones adversas, así:

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante. El perfil de seguridad de Nucala en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (intervalo de 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abiertos fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (de entre 6 y 11 años de edad) con asma eosinofílica grave recibieron Nucala durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de ellos recibieron Nucala durante otras 52 semanas. No se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas en estudios de asma grave en adolescentes y adultos.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10), no común (≥1/1,000 a <1/100) y rara (≥1/10000 a <1/1000).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Frecuente
	Infección de vías respiratorias inferiores	Frecuente
	Infección de vías urinarias	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia	Frecuente
	Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente

* Los síntomas más frecuentes relacionados con inyecciones subcutáneas incluyen: dolor, eritema, hinchazón, prurito y sensación quemante.

Datos Post-comercialización

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.6. **KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION
PARA INFUSIÓN 100 MG/VIAL
KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION
PARA INFUSIÓN 160 MG/VIAL**

Expediente : 20058197 / 20064940
Radicado : 20191152637 / 20201069278
 20191152648 / 20201069298
Fecha : 03/04/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100mg de Trastuzumab Emtansina
Cada vial contiene 160mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)
Cáncer de seno metastásico (MBC)- kadcyla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)
Para el expediente 20058197
Nuevas advertencias y precauciones:
Los pacientes tratados con Kadcyla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar
En estudios clínicos con Kadcyla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6 reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes diagnosticados de epi o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad
Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (grado 1-4) (v. 2.6 reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general con elevación máxima en el día 8 después de terapia y recuperación posterior al grado 1 o menos antes del próximo ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a 1 grado o normal dentro de 30 días de la última dosis de Kadcyla en la mayoría de los casos. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares, incluyendo hiperplasia nodular



regenerativa (HNR) del hígado y algunas de ellas con un resultado fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. Los casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y cada dosis de Kadcyly. Las reducciones de dosis o discontinuación por incremento de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2 posología y forma de administración.

No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con transaminasas séricas >2.5 veces el LSN o de bilirrubina total >1.5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el Lsn y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN.

En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) en pacientes tratados con Kadcyly. La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-como el patrón visto en la exploración de la tomografía computada (CT) del hígado, pero con cifras normales de transaminasas y no otras manifestaciones de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes con una fevi <50%, previo a la iniciación del tratamiento. Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyly en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcyly en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcyly se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6 reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcyly. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcyly (v. 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcyly se han observado graves reacciones alérgicas o anafilácticas a la infusión. Se debe



disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

Se ha descrito trombocitopenia o disminución del recuento de plaquetas en pacientes tratados con Kadcylyla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos.

Se han descrito casos de episodios hemorrágicos con un desenlace fatal. En los ensayos clínicos con Kadcylyla se han notificado casos graves de episodios hemorrágicos, incluida hemorragia del SNC; estos acontecimientos adversos no estaban relacionados con la etnia. En algunos de estos casos, los pacientes estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcylyla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcylyla. No se ha estudiado Kadcylyla en pacientes con un recuento $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylyla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). Véase 2.2 posología y forma de administración: modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcylyla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial.

En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylyla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcylyla se han observado reacciones secundarias a una extravasación.

Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcylyla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios de Kadcylyla en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con Kadcylyla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de Kadcylyla, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que DM1, sugieren que DM1, el componente farmacológico de Kadcylyla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratogénico y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcylyla a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fetal. Si se trata con Kadcyly a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinario.

Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kadcyly y al menos los 7 primeros meses tras su terminación.

Lactancia

No se sabe si Kadcyly pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Kadcyly. Al cabo de 7 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcyly en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Para el expediente 20064940:

Kadcyly está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab emtansina (T-DM1) o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Los pacientes tratados con Kadcyly han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica. Toxicidad pulmonar: en estudios clínicos con Kadcyly se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Hepatotoxicidad: durante el tratamiento con Kadcyly en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcyly. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcyly. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyly debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con cifras de transaminasas séricas $>2,5$ veces el Lsn o de bilirrubina total $>1,5$ veces el Lsn antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyly en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y cifras concomitantes de bilirrubina total >2 veces el LSN. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en posología y forma de administración: modificación de la dosis. En muestras de biopsias hepáticas se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal, pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente. Disfunción ventricular izquierda: los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda $<40\%$ en pacientes tratados con Kadcyly; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una FEVI <50%, previo a la iniciación del tratamiento.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002567 y 2020002866 respectivamente emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones

Cáncer de seno metastásico (MBC) – Kadcylla (trastuzumab emtansina / T-DM1), en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Kadcylla en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2-positivo que presentan un tumor residual, en la mama o ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la ampliación de la indicación, por cuanto el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.4. La explicación dada por el interesado no subsana los riesgos de sesgo del estudio KATHERINE; en conclusión, persiste la incertidumbre sobre el beneficio en sobrevida global y los datos señalan un deterioro en la calidad de vida en comparación con la administración del trastuzumab.

La Sala considera que no es clara la asociación entre sobrevida libre de enfermedad invasiva con sobrevida global, lo que no permite concluir sobre la relevancia clínica de la diferencia encontrada con respecto al trastuzumab, por tanto, considera prudente esperar datos más maduros que permitan establecer la magnitud del beneficio en sobrevida global de manera más robusta.

3.4.2.7. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20191145368 / 20201059147 / 20201071313
Fecha : 08/04/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Nuevas indicaciones:

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

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.



Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Carcinoma urotelial

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

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

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

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

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

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda.

El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

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

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002555 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 12020 fecha de última revisión Marzo de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201071313

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 12020 fecha de última revisión Marzo de 2020
allegada mediante Radicado No. 20201071313

Nuevas indicaciones

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC).

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con KEYTRUDA o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA.

Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente

Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.

Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Inmuno-mediadas	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuar permanentemente.



En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
 - Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
 - Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
 - No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
 - No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
 - Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.



Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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



Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

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

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.



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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS

relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con Keytruda como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con Keytruda en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a

17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer
Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación



Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron Keytruda más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando Keytruda se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

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

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas o Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con KEYTRUDA o primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA.

Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente

Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.

Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Inmuno-mediadas	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuar permanentemente.



En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
 - Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
 - Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
 - No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
 - No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
 - Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

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

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

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

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

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

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

Reacciones cutáneas severas

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

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

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

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

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con Keytruda como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con Keytruda en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de Keytruda en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+

días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Quimioterapia con Pemetrexed y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron Keytruda más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5FU) fueron: fatiga (7% vs 4.9%), inflamación de la mucosa (10% vs 5%) y estomatitis (8% vs 3.5%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT> 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con Keytruda. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con Keytruda debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de Keytruda. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar Keytruda para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando Keytruda se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajusta al presente concepto.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. ENBREL 25mg

Expediente : 19901547
Radicado : 20191059478 / 20201009746
Fecha : 20/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del documento)

Artritis reumatoide

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.



Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.



Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Enbrel® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Enbrel® a dichas personas.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes

- Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

****** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

****** El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

****** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

****** Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



****Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.**

****Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .**

****La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.**

****Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.**

Precauciones

- **Reacciones alérgicas:**

Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.

- **Inmunosupresión:**

Las terapias anti-TNF, como Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y las neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®.

Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Enbrel® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.

Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.



Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del



ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- Uso en adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®. Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.



Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- **Población pediátrica:**

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.

Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años de edad):**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro renal:**

No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro hepático:**

No se requiere ajuste de la dosis.

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. 2019014897 emitido mediante Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del documento)

Artritis reumatoide

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes con artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa. Enbrel® puede iniciarse en combinación con metotrexato o ser utilizado solo.

Enbrel® puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato para el tratamiento de la AR activa en adultos cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) ha sido inadecuada, incluido el metotrexato (a menos que esté contraindicado).

Artritis juvenil idiopática

Etanercept está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de curso poliarticular en niños y adolescentes a partir de los 2 años de edad cuando la respuesta a uno o más DMARD ha sido inadecuada.

Tratamiento de poliartritis (factor reumatoide positivo o negativo) y oligoartritis prolongada en niños y adolescentes a partir de los 2 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato.

Tratamiento de artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de los 12 años que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Enbrel® puede ser usado en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Enbrel® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Enbrel® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica severa con indicios objetivos de inflamación indicados por la PCR elevada y/o indicios en IRM, que hayan tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o presenten intolerancia a ella.

Psoriasis en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia.

Psoriasis pediátrica en placas

Enbrel® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 6 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis.

El tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones:

Durante la utilización de Enbrel® se han reportado infecciones serias, que incluyen sepsis y tuberculosis (TB). Algunas de estas infecciones han sido mortales. Estas infecciones se produjeron por bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluidos protozoos). También se han reportado infecciones oportunistas (incluidas listeriosis y legionelosis). Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Enbrel® deben ser monitorizados cuidadosamente. La administración de Enbrel® debe discontinuarse si el paciente desarrolla una infección seria. Debe tenerse especial cautela cuando se considere el uso de Enbrel® en pacientes con historia de infecciones crónicas, recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer el paciente a infecciones.

Tratamiento concurrente con anakinra: La administración concomitante de Enbrel® y anakinra ha sido asociada con aumento del riesgo de infecciones serias y neutropenia. No se ha demostrado aumento de los beneficios clínicos de esta combinación, por lo que su uso no es recomendado.

Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso.

Granulomatosis de Wegener:

En un estudio controlado con placebo con 180 pacientes que padecían de Granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar (incluidas la ciclofosfamida y altas dosis de esteroides) no fue más efectiva que el tratamiento estándar solo. El grupo de pacientes que recibieron Enbrel® experimentaron más neoplasias no cutáneas de varios tipos, que el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento estándar solo. No está recomendado el uso de etanercept para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener.

Hepatitis alcohólica:

En un estudio con 48 pacientes hospitalizados tratados con Enbrel® o placebo por hepatitis alcohólica moderada a severa [puntaje medio de acuerdo con el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD) = 25], Enbrel® no fue eficaz y después de 6 meses la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Enbrel® fue significativamente más alta. Las infecciones fueron también mayores en el grupo de Enbrel®. No se recomienda la utilización de Enbrel® para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener precaución cuando utilizan Enbrel® en pacientes que presentan también hepatitis alcohólica severa a moderada.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada y del autoinyector contiene látex (caucho natural seco). Los pacientes o las personas a cargo de su cuidado deben contactar a su médico antes de usar Enbrel® si la cubierta de la aguja va a ser manipulada por alguien con hipersensibilidad (alergia) conocida o posible al látex, o si se va a administrar Enbrel® a dichas personas.

Los pacientes mayores de 65 años de edad y los que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

La terapia empírica antifúngica debe considerarse en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe un posible riesgo de aparición de linfoma hepatoesplénico de células T y cáncer de piel diferentes a melanomas con el uso de los inhibidores de los factores de necrosis tumoral.

Información adicional para los pacientes

- ☐ Los Bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.
- ☐ Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratados por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.
- ☐ Los pacientes deben leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .
- ☐ Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Información adicional para los profesionales de la salud

- ** Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones serias que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.
- ** El riesgo de infección con los patógenos bacterianos Legionella y Listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.
- ** Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF α se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.
- ** Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.
- ** Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente.
- ** Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .
- ** La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.
- ** Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la Guía del Medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Precauciones

- **Reacciones alérgicas:**
Se han reportado reacciones alérgicas asociadas con la administración de Enbrel®. Si ocurre cualquier reacción alérgica o anafiláctica, la terapia con Enbrel® debe discontinuarse inmediatamente.
- **Inmunosupresión:**
Las terapias anti-TNF, como Enbrel®, pueden afectar las defensas huésped contra infecciones y las neoplasias malignas debido a que el TNF actúa como mediador en el proceso inflamatorio y en la modulación de la respuesta celular inmune.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

Tumores malignos sólidos y hematopoyéticos (excluidos cánceres de piel)

Se han recibido reportes durante el período post-comercialización sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. En las fases controladas de los estudios clínicos con antagonistas-TNF, se observaron más casos de linfoma en pacientes que recibieron un antagonista-TNF comparados con los pacientes de control. Sin embargo, la aparición de casos fue poco frecuente, y el período de investigación de los pacientes del grupo placebo fue menor que el de los pacientes que recibieron la terapia con el antagonista-TNF. Se informaron casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas TNF, existe un riesgo incrementado de eventos de linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad y de larga duración, la cual complica la estimación del riesgo. Análisis

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posteriores de los ensayos clínicos de artritis reumatoide con Enbrel® no han confirmado ni excluido aumento del riesgo de neoplasias malignas.

Las neoplasias malignas (en particular los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin) algunas mortales, se han reportado en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con antagonistas del TNF incluido Enbrel®. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo simultáneamente inmunosupresores.

Con base en el conocimiento actual, no se puede descartar un posible riesgo para el desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores malignos hematopoyéticos o sólidos en pacientes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han reportado cánceres de piel melanocítico y no melanocítico (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF que incluían a Enbrel®. Se han reportado muy infrecuentemente casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomiendan exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Al combinar los resultados de las partes controladas de los estudios clínicos con Enbrel®, comparados con el grupo de placebo, la mayoría de los casos de CPNM se observaron en pacientes que recibían Enbrel®, en particular los pacientes con psoriasis.

Reacciones hematológicas:

Han sido reportados raros casos de pancitopenia y muy raros casos de anemia aplásica, algunos casos con desenlace mortal en pacientes tratados con Enbrel®. Se debe ejercer especial precaución en pacientes tratados con Enbrel® con historia previa de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes deben ser alertados que si desarrollan síntomas o signos que sugieran discrasia sanguínea o infecciones (ejemplo: fiebre persistente, dolor de garganta, hematomas, hemorragia, palidez) durante el tratamiento con Enbrel® deberán consultar al médico en forma inmediata. Se deberá investigar a estos pacientes en forma urgente incluyéndose un cuadro hemático completo entre las medidas diagnósticas. Si se confirmara la presencia de una discrasia sanguínea se deberá discontinuar la administración de Enbrel®.

Formación de autoanticuerpos:

El tratamiento con Enbrel® puede estar asociado con la formación de anticuerpos autoinmunes.

Vacunas:

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con artritis psoriásica, 184 pacientes recibieron también una vacuna neumocócica polisacárida multivalente a la semana 4. En este estudio, la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica recibiendo Enbrel® tuvieron respuesta inmune de células B luego de recibir la vacuna neumocócica polisacárida, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente menores y menos pacientes aumentaron al doble los títulos en comparación con los que no recibían Enbrel®. Se desconoce la significancia clínica de este hallazgo. No se deben administrar vacunas con gérmenes vivos concomitantemente con Enbrel®. Si es posible, el paciente pediátrico debe actualizar sus inmunizaciones de acuerdo a las guías locales vigentes antes de comenzar la terapia con Enbrel®.

Trastornos neurológicos:

Aunque no se han realizado estudios clínicos doble ciego que evalúen la terapia de etanercept en pacientes con esclerosis múltiple, ensayos clínicos con otros antagonistas del TNF en pacientes con esta condición han mostrado aumentos en la actividad de la enfermedad. Se han presentado raros reportes de desórdenes desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC) en pacientes tratados con Enbrel®

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, se han presentado reportes raros de polineuropatías periféricas desmielinizantes (incluido el síndrome de Guillain-Barré). Se recomienda una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio, incluyendo una evaluación neurológica, cuando se realiza una terapia con Enbrel® a pacientes con enfermedades desmielinizantes del SNC de reciente aparición o preexistente; o a aquellos que se considera se encuentran en un riesgo aumentado para desarrollar enfermedades desmielinizantes.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Durante el período post-comercialización, se han recibido reportes sobre el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con y sin factores precipitantes identificables en pacientes que están recibiendo Enbrel®. También ha habido reportes raros (<0,1%) de nueva aparición de ICC, incluida ICC en pacientes sin preexistencia conocida de enfermedad cardiovascular. Algunos de estos pacientes tienen menos de 50 años de edad. Dos estudios clínicos a gran escala que evaluaban el uso de Enbrel® en el tratamiento de ICC, fueron terminados anticipadamente debido a una falta de eficacia. Aunque no son concluyentes, los datos de uno de estos estudios sugieren una posible tendencia hacia el empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Enbrel®. Además, un estudio clínico que evalúa el uso del infliximab (un anticuerpo monoclonal que se une al TNF alfa) en el tratamiento de ICC se terminó de manera temprana debido al incremento en la mortalidad de los pacientes tratados con infliximab. Los médicos deberían tener precaución cuando usen Enbrel® en pacientes que también presenten ICC.

Infecciones:

Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel®, teniendo en cuenta que el promedio de la vida media de eliminación del Enbrel® es de 80 horas (desviación estándar de 28 horas; rango de 7 a 300 horas).

En pacientes que se encontraban recibiendo Enbrel® se han reportado infecciones oportunistas que incluyen infecciones fúngicas invasivas. En algunos casos las infecciones fúngicas y otras infecciones oportunistas no se han reconocido lo que ha conllevado a demoras en el tratamiento apropiado y, en algunas ocasiones, incluso a la muerte. En muchos de los reportes, los pacientes estaban recibiendo también medicamentos concomitantes que incluían inmunosupresores. Durante la evaluación de los pacientes para determinar si existe infección, los médicos deben considerar el riesgo del paciente para infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo: la exposición a micosis endémica).

Reactivación de la hepatitis B:

Se ha reportado la reactivación de la hepatitis B en pacientes que fueron infectados con el virus de hepatitis B (VHB) con anterioridad y que recibieron agentes anti-TNF incluyendo Enbrel® de manera concomitante. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes quienes se encontraban recibiendo concomitantemente otros medicamentos supresores del sistema inmune, los cuales pueden también contribuir a la reactivación de la hepatitis B. Los pacientes con riesgo de infección del VHB deben ser evaluados para evidencia previa de infección del VHB antes del inicio de la terapia anti-TNF.

Debe tenerse precaución cuando Enbrel® sea administrado en pacientes que presentaron infección del VHB con anterioridad. Estos pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección activa del VHB.

Empeoramiento de la hepatitis C:

Se han presentado reportes de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes que recibían Enbrel®, aunque una relación de causalidad con Enbrel® no ha sido establecida.



Tuberculosis

En pacientes que recibieron agentes bloqueadores del TNF incluyendo Enbrel®, se ha observado tuberculosis (incluyendo la presentación diseminada o extra pulmonar). La tuberculosis se puede deber a la reactivación de la infección latente o a una nueva infección. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo incrementado de tuberculosis debe ser evaluado para la infección activa o latente. La profilaxis de la tuberculosis latente debe ser iniciada antes de la terapia con Enbrel®. Algunos pacientes negativos para TB latente antes de recibir Enbrel® han desarrollado TB activa. Los médicos deben monitorear a los pacientes que reciben Enbrel® para establecer la presencia de signos y síntomas de TB activa, incluyendo los pacientes negativos para infección latente de TB. Las directrices locales que apliquen deben ser consultadas. Pacientes con artritis reumatoide parecen tener una tasa incrementada de tuberculosis.

Hipoglicemia en pacientes tratados por diabetes:

Se han presentado reportes de hipoglicemia después del inicio de Enbrel® en pacientes que están recibiendo medicamentos para la diabetes, en algunos de estos pacientes es necesaria la reducción del medicamento antidiabético.

Enfermedad intestinal inflamatoria (EII) en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ):

Se han presentado reportes de EII en pacientes con AIJ tratados con Enbrel®, el cual no es efectivo para el tratamiento de la EII. Una relación causal con Enbrel® no es clara debido a que las manifestaciones clínicas de inflamación intestinal se han observado también en pacientes con AIJ no tratados.

Reacciones adversas:

Pacientes adultos:

La proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a los eventos adversos en estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide fue el mismo tanto en los grupos de Enbrel® como en los de placebo.

Reacciones en el sitio de inyección:

Los pacientes en estudios clínicos controlados tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia significativamente mayor de reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o prurito, dolor o tumefacción) comparado con el grupo de pacientes tratado con placebo. La frecuencia de las reacciones en el sitio de inyección fue mayor durante el primer mes de tratamiento y subsecuentemente disminuyó en frecuencia. En los ensayos clínicos, estas reacciones fueron generalmente transitorias con una duración media de 4 días.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones en el sitio de inyección también experimentaron reacciones en sitios previos de inyección. Durante la experiencia post-comercialización, el sangrado en el sitio de inyección y los hematomas también han sido observados durante la terapia con Enbrel®.

Infecciones:

Se han reportado infecciones serias y mortales; los patógenos reportados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Se han reportado también infecciones oportunistas, incluidas infecciones invasivas por hongos, parásitos (incluidos los protozoos), virus (incluido el herpes zoster), bacterianas (incluidas infecciones por *Listeria* y *Legionella*) e infecciones micobacterianas atípicas). Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente informadas incluían *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*.

En estudios clínicos controlados en pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel®, las tasas de infecciones reportadas como serias (mortales, potencialmente mortales, que requieren hospitalización o antibióticos intravenosos) y no serias, fueron similares para Enbrel® y para el placebo cuando se ajustó para la duración de la exposición. De las infecciones del tracto respiratorio superior fueron las infecciones no serias las más frecuentemente reportadas.

Acta No. 11 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de un estudio clínico en pacientes con sepsis establecida sugirieron que el tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en estos pacientes.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos:

En el período post-comercialización se han recibido reportes sobre neoplasias malignas que afectan varios sitios. Se han reportado neoplasias malignas en un estudio clínico de pacientes en tratamiento por Granulomatosis de Wegener.

Enfermedad pulmonar intersticial

En estudios clínicos controlados de etanercept a través de todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que reciben etanercept sin metotrexato de manera concomitante fue 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitían el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de la enfermedad pulmonar intersticial fue de 0,47% (frecuencia poco común). Ha habido reportes post comercialización de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales han tenido resultados fatales.

Aumento de las enzimas hepáticas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes que recibían etanercept de manera no concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco común). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de eventos adversos de aumento de las enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia común).

Hepatitis autoinmune

En pruebas clínicas controladas de etanercept con todas las indicaciones, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes recibiendo etanercept sin metotrexato concomitante fue de 0.02% (frecuencia rara). En las pruebas clínicas controladas que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (proporción de incidencia) de hepatitis autoinmune fue de 0.24% (frecuencia poco común).

Autoanticuerpos

En estudios controlados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos anticuerpos antinucleares positivos ANA (>1:40), anticuerpos nuevos positivos contra la doble cadena del ADN y anticuerpos nuevos anticardiolipina, fue mayor en pacientes tratados con Enbrel® que en los pacientes tratados con placebo. Es desconocido el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Han sido descritos en pacientes reportes de eventos raros, incluyendo aquellos con factor reumatoide (RA) positivo, que han desarrollado autoanticuerpos adicionales junto con un síndrome lúpico o erupción compatible con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide por la presentación clínica y biopsia.

Interacciones:

Tratamiento concurrente con anakinra: Los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra presentaron una tasa mayor de infecciones serias al compararlos con pacientes que fueron tratados únicamente con Enbrel® (datos históricos). Además, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían de base metotrexato, se observó una tasa más alta de infecciones serias y neutropenia en los pacientes tratados con Enbrel® y anakinra versus los pacientes tratados con Enbrel® únicamente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento concurrente con abatacept: En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y Enbrel® ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concurrente con sulfasalazina: En un estudio clínico se adicionó Enbrel® a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con Enbrel® solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo.

Sin interacciones

En las pruebas clínicas de pacientes adultos con artritis reumatoide no se observó ninguna interacción cuando Enbrel® fue administrado con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato.

El metotrexato no tiene efecto en la farmacocinética de Enbrel®. No se observaron interacciones farmacocinéticas medicamentosas de importancia clínica en estudios con digoxina y warfarina.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

- **Uso en adultos:**

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no Radiográfica:

Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de Enbrel® administrados una vez a la semana, en dosis única como inyección subcutánea o como dos inyecciones de 25 mg (administradas aproximadamente al mismo tiempo) o 25 mg de Enbrel® dos veces a la semana (72 a 96 horas de diferencia) como inyección subcutánea. En adultos, el tratamiento con metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o analgésicos puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Veinticinco mg administrados una vez por semana da una respuesta más lenta y pueden ser menos efectivos.

Psoriasis en Placas:

La dosis de Enbrel® es de 50 mg una vez a la semana. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

Los pacientes adultos se pueden tratar intermitente o continuamente, con base en el criterio médico y las necesidades específicas del paciente. El tratamiento se debe discontinuar en pacientes que no presentan ninguna respuesta después de 12 semanas. Durante la utilización intermitente, los ciclos del tratamiento posteriores al ciclo inicial deben utilizar una dosis de 50 mg una vez a la semana o 25 mg dos veces a la semana.

- **Población pediátrica:**

La dosificación de Enbrel® en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg (para información sobre dosificación en indicaciones específicas ver más adelante). Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa precargada de dosis fija o un autoinyector.



Artritis idiopática juvenil (2 años de edad y mayores)

Niños (≥ 2 a <18 años): 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis), o 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez por semana.

En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con Enbrel®.

Enbrel® no ha sido estudiado aún en niños <2 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años de edad y mayores)

Niños (>6 a <18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas.

Si está indicado el retratamiento con Enbrel®, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

- **Ancianos (≥ 65 años de edad):**
No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro renal:**
No se requiere ajuste de la dosis.

- **Deterioro hepático:**
No se requiere ajuste de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10

Por último, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 6,5 del producto ENBREL. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2 TYSABRI®

Expediente : 20006016
Radicado : 20191103305 / 20201029217
Fecha : 14/02/2020
Interesado : Biib Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME)
- Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos).
- En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia del médico y personal especializado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de Tysabri® se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC (VJC) que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri®, deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares durante el tratamiento y deben ser instruidos, junto con las personas a cargo de su cuidado, sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuropatía de células granulares asociado al virus JC (GCN, por sus siglas en inglés), que se ha reportado en pacientes tratados con Tysabri®. Los síntomas de la GNC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP.

- Presencia de anticuerpos anti-VJC
- Duración del tratamiento, especialmente mayor de 2 años. Uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Tysabri®.

Los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC positivos tienen un mayor riesgo de sufrir LMP en comparación con los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con Tysabri® y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Tysabri® que son positivos para anticuerpos anti-VJC y que no utilizaron inmunosupresores anteriormente, el grado de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado con grado de riesgo para presentar LMP.

En pacientes que se considera en riesgo alto, el tratamiento con Tysabri® debe continuar solamente si los beneficios sobrepasan los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

Prueba de anticuerpos anti-VJC



La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información útil para estratificar el riesgo del tratamiento con Tysabri®. Se recomienda determinar en suero los anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® o en los pacientes en tratamiento con Tysabri® cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Incluso los pacientes negativos para anticuerpos anti-VJC pueden estar en riesgo de LMP debido a una infección nueva del virus JCV, estado de anticuerpos fluctuante o resultados falsos negativos. Se recomienda repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. También se recomienda repetir la determinación en los pacientes con índices bajos que no tienen historia de uso previo de inmunosupresores cada 6 meses una vez que llegan a los 2 años de tratamiento.

Debe hacerse serología para anticuerpos anti-JCV antes del tratamiento y después del tratamiento, para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC. No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a las Guías de información y manejo para el médico.

Detección de LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética (RM) como referencia y repetirla cuando menos una vez al año para actualizar esta referencia.

Se debe considerar realizar las RM más frecuentemente (por ejemplo cada 3 a 6 meses) utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con riesgo alto de LMP. Estos incluyen:

- Pacientes que tienen los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-VJC y han recibido tratamiento por más de 2 años y tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores)

ó

- Pacientes que tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido Tysabri® por más de 2 años y no tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia de inmunosupresores a Tysabri®).

Debe considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los médicos deben referirse a la Guía de información y manejo para el médico para obtener más información sobre el manejo del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri®.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.



El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP o GCN. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, incluyendo una RM preferentemente con contraste (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o GNC (si es necesario, mediante la repetición de investigaciones clínicas, imágenes y/o pruebas de laboratorio, si la sospecha clínica continúa), podrá reanudarse la administración de Tysabri®.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o GCN que el paciente puede no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o las personas a cargo de su cuidado acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitoreo y permanecer atentos a la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP durante unos seis meses después de la suspensión de Tysabri®.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

LMP y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben Tysabri® después de la interrupción de la administración de Tysabri® o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis. El SIRI parece ser debido a la reconstitución de la respuesta inmune en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI, lo cual puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con Tysabri®, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP ver la Guía de información y manejo para el médico).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri®, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri® en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Tysabri® en monoterapia.

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABR®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri®, y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con Tysabri®, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri®. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de Tysabri® hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si algún paciente tratado con Tysabri® presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir Tysabri® deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Tysabri® y proporcionarle una tarjeta de alerta para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con Tysabri®.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a Tysabri®, incluidas reacciones sistémicas graves. Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a Tysabri® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/perfusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de Tysabri® e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Tysabri® a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de Tysabri® en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de Tysabri® con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

En estudios clínicos de fase 3 de EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con Tysabri®.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a Tysabri®, ver Detección de LMP mediante RM).

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anomalías relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilfumarato a Tysabri®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de Tysabri® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Como los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a Tysabri® y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la re-administración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, de seguir siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento con Tysabri® no se debe reanudar.

Eventos hepáticos

Se han reportado reacciones adversas graves espontáneas de daño hepático durante la fase de post-comercialización. Estas lesiones hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a repetirse cuando se re-administró Tysabri®. Algunos pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales han experimentado una exacerbación de las pruebas hepáticas anormales, al administrárseles Tysabri®. Se debe vigilar la función hepática según corresponda y hay que indicarles que contacten a su médico en caso de presentar signos y síntomas sugestivos de lesión hepática, tales como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa Tysabri® debe suspenderse.



Interrupción del tratamiento con Tysabri®

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, aumento de la cuenta de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámeroo, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

Contenido de sodio en Tysabri®

Tysabri® contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio en cada vial (frasco ampolla). Cuando se diluye en 100 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Esto debe tomarse en cuenta para pacientes que tienen una ingesta controlada de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Tysabri® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva

Los datos de los estudios clínicos, un registro de embarazo prospectivo, los casos de postcomercialización y la literatura disponible no sugieren ningún efecto de la exposición a Tysabri sobre los resultados de los embarazos.

El registro de embarazos de Tysabri® completo y prospectivo incluyó 355 embarazos con información disponible sobre los resultados. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos al nacimiento. Dieciséis de los 29, se clasificaron como defectos mayores. La frecuencia de defectos corresponde a la frecuencia de defectos reportados en otros registros de embarazos que incluyen pacientes con esclerosis múltiple. No hay evidencia de un patrón específico de defectos al nacimiento con Tysabri®.

Los casos de la literatura publicada reportaron trombocitopenia y anemia leves a moderadas en los productos nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® durante el tercer trimestre del embarazo sean vigilados para detectar posibles alteraciones hematológicas.

Si alguna mujer se embaraza mientras está en tratamiento con Tysabri®, se debe considerar la discontinuación de Tysabri®. La evaluación riesgo-beneficio del uso de Tysabri® durante el embarazo debe considerar la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de Tysabri®.



Lactancia

Tysabri® se excreta por la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Tysabri®.

Precauciones En Relación Con Efectos De Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

Carcinogénesis

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

Datos preclínicos

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Consistente con la actividad farmacológica de natalizumab, el tráfico alterado de los linfocitos se observó como un aumento de los leucocitos y de los pesos esplénicos en los estudios in vivo. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener ninguna consecuencia toxicológica adversa.

En los estudios realizados en ratones, no aumentó el crecimiento ni las metástasis de las células tumorales de melanoma ni de leucemia linfoblástica.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. Natalizumab no mostró efectos en los estudios in vitro de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para la alfa-4-integrina.

El efecto de natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos Cynomolgus. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratógenos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio con monas Cynomolgus gestantes reveló cambios relacionados con natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Las cuentas de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación de natalizumab.

En monas Cynomolgus tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

Fertilidad

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembras en un estudio realizado a dosis que excedieron la dosis humana; natalizumab no afectó la fertilidad en machos.

Se considera improbable que natalizumab afecte la fertilidad en los humanos con la dosis máxima recomendada.

Reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a la reportada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes-año).

En la tabla 2, se presentan las reacciones adversas dentro de cada intervalo de frecuencia en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos asociados con la administración de Tysabri®

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vías urinarias	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Frecuente
	Náusea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Escalofrío	Frecuentes
	Pirexia	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la infusión/perfusión

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió evento relacionado con la infusión/perfusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente después de haber finalizado la infusión/perfusión. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los eventos comunicados con más frecuencia con natalizumab que con placebo fueron: mareo, náusea, urticaria y escalofríos.



Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron Tysabri® se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron usualmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente posterior a completar la infusión/perfusión. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes con EM provenientes de los estudios clínicos controlados, se detectaron anticuerpos contra natalizumab durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en el 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Tysabri® y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión/perfusión y a la persistencia de anticuerpos fueron escalofrío, náusea, vómito y urticaria.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión/perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en estudios clínicos de EM. En otros estudios clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por herpes (varicela-zoster, herpes simple) ligeramente más frecuentemente en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales de encefalitis y meningitis causados por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. La duración del tratamiento con Tysabri® antes del inicio varió desde unos meses a varios años.

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía.

Se comunicaron casos de LMP en estudios clínicos observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de Farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de postcomercialización de Tysabri®. Los síntomas de JCV GCN son similares a las de la LMP.



Eventos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-comercialización.

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos raros de anemia y anemia hemolítica en los pacientes tratados con Tysabri® en los estudios observacionales de postcomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia y en el tipo de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y los pacientes tratados con placebo durante un periodo de más de 2 años. No obstante, se requiere de períodos de tratamiento más prolongados antes de excluir cualquier efecto de natalizumab en la incidencia de enfermedades malignas.

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Tysabri® se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre 35% y 140% para los tipos de células individuales, aunque las cuentas celulares medias se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con Tysabri® se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dL), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/L$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de Tysabri®, ningún cambio se asoció a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (cuenta de eosinófilos $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con Tysabri®.

Población pediátrica

Se evaluaron los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluyendo un meta-análisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron señales nuevas en esta población de pacientes. En este estudio, se reportó un caso de meningitis herpética en meta-análisis y no se identificaron casos de LMP en el mismo; sin embargo, se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ambiente de post-comercialización.

Interacciones:

Tysabri® no debe combinarse con otras terapias modificadoras de la enfermedad.

Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente remitente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxide tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con Tysabri® durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se ha estudiado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Tysabri® debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.



Los pacientes tratados con Tysabri® deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri®. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri®, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Posología

Tysabri® 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

La información de seguridad y eficacia de natalizumb a los 2 años se generó de los estudios doble ciegos y controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antiviral de John Cunningham (VJC).

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri® en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones especiales durante la preparación, administración y eliminación:

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla). Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri® para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri® no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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. 2019014947 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03.Junio.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Información para prescribir Revisión 2.Sept.2017 aprobada por Resolución No. 2019012073 del 03 de Abril de 2019, allegado mediante radicado No. 20191103305
- Guía de información y manejo para el médico Versión 17 de Noviembre 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Natalizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Tysabri® está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia en adultos con esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- **Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con al menos un tratamiento completo y adecuado con una terapia modificadora de la enfermedad (TME)**
- **Pacientes con EM grave de evolución rápida definida por 2 ó más recaídas incapacitantes en un año, y con 1 ó más lesiones reforzadas con Gd en la RM cerebral**

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al natalizumab o a alguno de los excipientes.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Pacientes con un riesgo elevado de infecciones oportunistas, incluidos los pacientes inmunodeprimidos (como los que están recibiendo tratamientos inmunodepresores o los que presentan inmunodepresión por tratamientos previos).
- En combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad.
- Neoplasias malignas activas conocidas, excepto pacientes con carcinoma basocelular de la piel.

Precauciones y advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
- LMP y SIRS (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica)
- Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas
- Hipersensibilidad
- Tratamiento concomitante con inmunodepresores
- Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras
- Inmunogenicidad
- Eventos hepáticos
- Interrupción del tratamiento con Tysabri®
- Contenido de sodio en Tysabri®
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia del médico y personal especializado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

El uso de Tysabri® se ha asociado a un incremento del riesgo de LMP, una infección oportunista causada por el virus JC (VJC) que puede ser mortal o producir discapacidad grave. Debido al aumento del riesgo de LMP, los beneficios y riesgos del tratamiento con Tysabri®, deben ser reconsiderados en cada caso por el médico especialista y el paciente. Los pacientes deben ser monitoreados en intervalos regulares durante el tratamiento y deben ser instruidos, junto con las personas a cargo de su cuidado, sobre los signos y síntomas tempranos de la LMP. El virus JC también causa neuropatía de células granulares asociado al virus JC (GCN, por sus siglas en inglés), que se ha reportado en pacientes tratados con Tysabri®. Los síntomas de la GNC son similares a los síntomas de la LMP (es decir, síndrome cerebeloso).

Los factores de riesgo citados a continuación se asocian a un aumento del riesgo de LMP.

- Presencia de anticuerpos anti-VJC
- Duración del tratamiento, especialmente mayor de 2 años. Uso de inmunosupresores previo al tratamiento con Tysabri®.

Los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC positivos tienen un mayor riesgo de sufrir LMP en comparación con los pacientes que tienen anticuerpos anti-VJC negativos. Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para LMP (es decir, los que tienen anticuerpos anti-VJC positivos y han recibido más de 2 años de tratamiento con Tysabri® y han recibido tratamiento inmunosupresor previo) tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir LMP.

En los pacientes tratados con Tysabri® que son positivos para anticuerpos anti-VJC y que no utilizaron inmunosupresores anteriormente, el grado de respuesta de anticuerpos anti VJC (índice) está asociado con grado de riesgo para presentar LMP.



En pacientes que se considera en riesgo alto, el tratamiento con Tysabri® debe continuar solamente si los beneficios sobrepasan los riesgos. Para conocer el cálculo del riesgo de LMP en los diferentes subgrupos de paciente, favor de referirse a la Guía de información y de manejo para el médico.

Prueba de anticuerpos anti-VJC

La determinación de anticuerpos anti-VJC, proporciona información útil para estratificar el riesgo del tratamiento con Tysabri®. Se recomienda determinar en suero los anticuerpos anti-VJC antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® o en los pacientes en tratamiento con Tysabri® cuando no se conozca el estado de anticuerpos. Incluso los pacientes negativos para anticuerpos anti-VJC pueden estar en riesgo de LMP debido a una infección nueva del virus JCV, estado de anticuerpos fluctuante o resultados falsos negativos. Se recomienda repetir la determinación cada 6 meses en los pacientes con anticuerpos anti-VJC negativos. También se recomienda repetir la determinación en los pacientes con índices bajos que no tienen historia de uso previo de inmunosupresores cada 6 meses una vez que llegan a los 2 años de tratamiento.

Debe hacerse serología para anticuerpos anti-JCV antes del tratamiento y después del tratamiento, para los que son sero negativos o tienen títulos bajos

El análisis de anticuerpos anti-VJC (ELISA) no debe utilizarse para diagnosticar LMP. La realización de la plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) pueden afectar significativamente la interpretación de las pruebas de anticuerpos séricos anti VJC No debe realizarse análisis de anticuerpos anti-VJC durante un mínimo de dos semanas después de la plasmaféresis, debido a la eliminación de los anticuerpos del suero ni en los siguientes 6 meses del uso de IgIV (es decir, 6 meses ó 5 veces la vida media de las inmunoglobulinas).

Para obtener mayor información sobre la realización de las determinaciones de anticuerpos anti-VJC, refiérase a las Guías de información y manejo para el médico.

Detección de LMP mediante RM

Antes de iniciar el tratamiento con Tysabri® se debe disponer de una imagen reciente (normalmente de menos de 3 meses) de resonancia magnética (RM) como referencia y repetirla cuando menos una vez al año para actualizar esta referencia.

Se debe considerar realizar las RM más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 a 6 meses) utilizando un protocolo abreviado en los pacientes con riesgo alto de LMP. Estos incluyen:

- Pacientes que tienen los 3 factores de riesgo de LMP (es decir, anticuerpos anti-VJC y han recibido tratamiento por más de 2 años y tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores)

ó

- Pacientes que tienen un índice alto de anticuerpos anti-VJC que han recibido Tysabri® por más de 2 años y no tienen historia de tratamiento previo con inmunosupresores

La evidencia actual sugiere que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o menor de 0.9 y aumentos substancialmente mayores de 1.5 en pacientes que han sido tratados con Tysabri® por más de 2 años.

No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de terapias modificadoras de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambian de estas terapias a Tysabri® tengan un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, se debe vigilar a estos pacientes más frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambia

considerarse a la LMP en el diagnóstico diferencial en cualquier paciente con esclerosis múltiple tratado con Tysabri® y que presenta síntomas neurológicos y/o

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lesiones cerebrales nuevas en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomáticos en base a la RM y en el resultado positivo para ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los médicos deben referirse a la Guía de información y manejo para el médico para obtener más información sobre el manejo del riesgo de LMP en los pacientes tratados con Tysabri®.

Si se sospecha la existencia de LMP, deberá interrumpirse la administración hasta que se haya descartado una LMP.

El médico deberá evaluar al paciente para determinar si los síntomas son indicativos de disfunción neurológica y, si es así, si estos síntomas son típicos de la EM o posiblemente indicativos de LMP o GCN. Si existen dudas, deberá considerarse la posibilidad de realizar nuevas pruebas, incluyendo una RM preferentemente con contraste (en comparación con el estudio realizado antes del tratamiento), un análisis del LCR para detectar ADN del virus JC y nuevas evaluaciones neurológicas como se describe en la Guía de información y manejo para el médico. Una vez que el médico haya descartado una LMP y/o GNC (si es necesario, mediante la repetición de investigaciones clínicas, imágenes y/o pruebas de laboratorio, si la sospecha clínica continúa), podrá reanudarse la administración de Tysabri®.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP o GCN que el paciente puede no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, psiquiátricos o síndrome cerebeloso). Hay que recomendar también a los pacientes que informen a su pareja o las personas a cargo de su cuidado acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden observar síntomas que el paciente no advierte.

Se han notificado casos de LMP tras la suspensión de Tysabri® en pacientes que no tenían hallazgos sugerentes de LMP en el momento de la suspensión. Los pacientes y los médicos deben continuar el mismo protocolo de monitoreo y permanecer atentos a la aparición de signos o síntomas nuevos que puedan sugerir una LMP durante unos seis meses después de la suspensión de Tysabri®.

Si un paciente desarrolla LMP, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Después de la reconstitución del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado una mejoría.

LMP y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)

El SIRI ocurre en casi todos los pacientes con LMP que reciben Tysabri® después de la interrupción de la administración de Tysabri® o su eliminación, por ejemplo, mediante plasmaféresis. El SIRI parece ser debido a la reconstitución de la respuesta inmune en pacientes con LMP, que puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal. Los pacientes deben mantenerse bajo observación para detectar la aparición del SIRI, lo cual puede ocurrir desde unos días hasta varias semanas después de la plasmaféresis en pacientes con LMP tratados con Tysabri®, y recibir el tratamiento adecuado de la inflamación asociada durante la recuperación de la LMP ver la Guía de información y manejo para el médico).

Infecciones incluyendo otras infecciones oportunistas

Aunque se han comunicado otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri®, principalmente en pacientes con enfermedad de Crohn inmunodeprimidos o con enfermedades concomitantes importantes, actualmente no puede descartarse un aumento del riesgo de otras infecciones oportunistas con el uso de Tysabri® en pacientes que no sufran estas enfermedades concomitantes. Se han detectado también infecciones oportunistas en pacientes con EM tratados con Tysabri® en monoterapia.

Tysabri® aumenta el riesgo de desarrollar encefalitis y meningitis causadas por los virus del herpes simple y varicela zoster. Se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales en la experiencia de postcomercialización

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes con esclerosis múltiple que reciben TYSABR®. Si se presenta encefalitis o meningitis, se debe discontinuar el tratamiento con Tysabri® y debe administrarse el tratamiento apropiado para la encefalitis o la meningitis.

La necrosis retiniana aguda (NRA) es una infección viral rara y fulminante de la retina causada por virus de la familia del virus del herpes (por ejemplo, varicela zoster). Se ha observado NRA en pacientes tratados con Tysabri®, y puede causar ceguera. Los pacientes que presentan síntomas oculares como disminución de la agudeza visual, eritema y dolor ocular deben ser referidos para realizarles un examen de la retina en busca de NRA. Después del diagnóstico clínico de NRA, se debe considerar la discontinuación de Tysabri® en estos pacientes.

Los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan otras infecciones oportunistas durante el tratamiento con Tysabri®, y deberán incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones que se desarrollen en pacientes tratados con Tysabri®. Si se sospecha una infección oportunista, debe interrumpirse la administración de Tysabri® hasta que puedan descartarse dichas infecciones por medio de nuevas evaluaciones.

Si algún paciente tratado con Tysabri® presenta una infección oportunista, deberá suspenderse permanentemente la administración de Tysabri®.

Guía educativa

Todos los médicos que tengan intención de prescribir Tysabri® deben estar seguros y garantizar que están familiarizados con la Guía de información y manejo para el médico.

Los médicos deben informar al paciente de los efectos beneficiosos y los riesgos del tratamiento con Tysabri® y proporcionarle una tarjeta de alerta para el paciente. Hay que indicar a los pacientes que si contraen alguna infección deben informar a su médico de que están siendo tratados con Tysabri®.

Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre la importancia de no interrumpir el tratamiento, sobre todo en los primeros meses.

Hipersensibilidad

Se han asociado reacciones de hipersensibilidad a Tysabri®, incluidas reacciones sistémicas graves. Generalmente, estas reacciones se produjeron durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente. El riesgo de hipersensibilidad fue mayor con las primeras infusiones y en los pacientes expuestos nuevamente a Tysabri® después de una breve exposición inicial (una o dos infusiones) y un periodo prolongado (tres meses o más) sin tratamiento. Sin embargo, debe considerarse el riesgo de reacciones de hipersensibilidad en cada infusión/perfusión administrada.

Los pacientes deben mantenerse en observación durante la infusión/perfusión y durante la hora siguiente. Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad.

Ante los primeros signos o síntomas de hipersensibilidad, debe interrumpirse la administración de Tysabri® e iniciarse un tratamiento adecuado.

Deberá suspenderse permanentemente el tratamiento con Tysabri® a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad.

Tratamiento concomitante con inmunodepresores

No se han establecido plenamente la seguridad y la eficacia de Tysabri® en combinación con otros tratamientos inmunodepresores o antineoplásicos. El uso concomitante de Tysabri® con estos fármacos puede incrementar el riesgo de infecciones, incluidas las infecciones oportunistas, por lo que está contraindicado.

En estudios clínicos de fase 3 de EM, el tratamiento concomitante de las recaídas con corticoides durante ciclos cortos no se asoció a un incremento de la frecuencia de



infecciones. Pueden utilizarse ciclos cortos de corticosteroides en combinación con Tysabri®.

Tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Los pacientes con historia de tratamiento con medicamentos inmunosupresores tienen un riesgo elevado de LMP. No se han realizado estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de Tysabri® cuando se cambia a los pacientes de una terapia modificadora de la enfermedad con efecto inmunosupresor. No se sabe si los pacientes que cambia de estas terapias a Tysabri® tiene un riesgo elevado de LMP, por lo tanto, estos pacientes deben ser vigilados frecuentemente (es decir, de manera similar a los pacientes que cambian de inmunosupresores a Tysabri®, ver Detección de LMP mediante RM).

Se debe tener precaución con los pacientes que previamente hayan recibido inmunosupresores para permitir que tengan tiempo suficiente para la recuperación de su función inmune. Los médicos deben evaluar cada caso para determinar si existe evidencia de un estado de inmunocompromiso antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

Cuando se cambie a los pacientes de otra terapia modificadora de la enfermedad a Tysabri®, se deberá considerar la vida media y el mecanismo de acción del otro medicamento para evitar algún efecto inmune adicional minimizando, al mismo tiempo, el riesgo de reactivación de la enfermedad. Se recomienda realizar una biometría hemática completa (que incluya los linfocitos) antes de iniciar Tysabri® para asegurarse que los efectos inmunes del tratamiento previo (es decir, citopenia) se hayan resuelto.

Los pacientes pueden cambiar directamente del interferón beta o acetato de glatirámico a Tysabri® siempre y cuando no haya ningún signo de anormalidades relevantes relacionadas al tratamiento, por ejemplo, neutropenia y linfopenia.

Cuando los pacientes cambien directamente de dimetilfumarato a Tysabri®, el periodo de lavado debe ser suficiente para que la cuenta de linfocitos se recupere antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Después de uno a dos meses de la discontinuación del tratamiento con fingolimod, las cuentas linfocitarias regresan progresivamente al intervalo normal. El periodo de lavado debe ser suficiente como para que la cuenta linfocitaria se recupere antes del inicio del tratamiento con Tysabri®.

La teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin ningún procedimiento de eliminación acelerada, la depuración de teriflunomida del plasma puede tardar de unos meses hasta 2 años. Se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada, conforme a la información para prescribir de la teriflunomida. Alternativamente, el periodo de lavado no deberá ser menor de 3.5 meses. Se debe tener precaución con los efectos inmunológicos concomitantes cuando se cambie a los pacientes en tratamiento con teriflunomida a Tysabri®.

Alemtuzumab tiene efectos inmunosupresores severos y prologados. Debido a que no se conoce la duración real de estos efectos, no se recomienda iniciar tratamiento con Tysabri® después del uso de alemtuzumab, a menos que los beneficios superen claramente los riesgos del paciente individual, ya que actualmente no se tiene evidencia de uso sobre este cambio de tratamiento.

Inmunogenicidad

Los agravamientos de la enfermedad o los eventos relacionados con la infusión/perfusión pueden indicar la formación de anticuerpos contra natalizumab. En estos casos, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, si éstos siguen siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, debe interrumpirse el tratamiento, ya que los anticuerpos persistentes se asocian con una reducción importante de la eficacia de Tysabri® y un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad.



Como los pacientes que han recibido una breve exposición inicial a Tysabri® y que después han permanecido durante un periodo prolongado sin tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar anticuerpos anti-natalizumab y/o hipersensibilidad tras la re-administración, hay que evaluar la presencia de anticuerpos y, de seguir siendo positivos en una prueba de confirmación al cabo de 6 semanas, el tratamiento con Tysabri® no se debe reanudar.

Eventos hepáticos

Se han reportado reacciones adversas graves espontáneas de daño hepático durante la fase de post-comercialización. Estas lesiones hepáticas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, incluso después de la primera dosis. En algunos casos, la reacción volvió a repetirse cuando se re-administró Tysabri®. Algunos pacientes con antecedentes médicos de pruebas hepáticas anormales han experimentado una exacerbación de las pruebas hepáticas anormales, al administrárseles Tysabri®. Se debe vigilar la función hepática según corresponda y hay que indicarles que contacten a su médico en caso de presentar signos y síntomas sugestivos de lesión hepática, tales como ictericia y vómitos. En caso de lesión hepática significativa Tysabri® debe suspenderse.

Interrupción del tratamiento con Tysabri®

Si se toma la decisión de detener el tratamiento con natalizumab, el médico deberá tener en cuenta que natalizumab permanece en la sangre y que tiene efectos farmacodinámicos (por ejemplo, aumento de la cuenta de linfocitos) durante aproximadamente 12 semanas después de la última dosis. El comienzo de otros tratamientos durante este intervalo dará lugar a una exposición concomitante a natalizumab. En el caso de fármacos como el interferón y el acetato de glatirámero, la exposición concomitante de esta duración no se asoció a riesgos de seguridad en estudios clínicos. No se dispone de datos en pacientes con EM en relación con la exposición concomitante con fármacos inmunodepresores. El uso de estos fármacos poco después de la discontinuación de natalizumab puede dar lugar a un efecto inmunodepresor adicional. Esto debe analizarse detenidamente caso por caso, y puede ser adecuado efectuar un período de lavado de natalizumab. Los ciclos cortos de esteroides utilizados para tratar las recaídas no se asociaron a un aumento de la incidencia de infecciones en estudios clínicos.

Contenido de sodio en Tysabri®

Tysabri® contiene 2,3 mmol (ó 52 mg) de sodio en cada vial (frasco ampolla). Cuando se diluye en 100 mL de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%) contiene 17,7 mmol (ó 406 mg) de sodio por dosis. Esto debe tomarse en cuenta para pacientes que tienen una ingesta controlada de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de Tysabri® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, dado que el mareo ha sido notificado con frecuencia, los pacientes que experimenten esta reacción adversa no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya resuelto.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva

Los datos de los estudios clínicos, un registro de embarazo prospectivo, los casos de postcomercialización y la literatura disponible no sugieren ningún efecto de la exposición a Tysabri sobre los resultados de los embarazos.

El registro de embarazos de Tysabri® completo y prospectivo incluyó 355 embarazos con información disponible sobre los resultados. Hubo 316 nacimientos vivos, 29 de los cuales se reportaron con defectos al nacimiento. Dieciséis de los 29, se

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clasificaron como defectos mayores. La frecuencia de defectos corresponde a la frecuencia de defectos reportados en otros registros de embarazos que incluyen pacientes con esclerosis múltiple. No hay evidencia de un patrón específico de defectos al nacimiento con Tysabri®.

Los casos de la literatura publicada reportaron trombocitopenia y anemia leves a moderadas en los productos nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® en el tercer trimestre del embarazo. Por lo tanto, se recomienda que los recién nacidos de mujeres expuestas a Tysabri® durante el tercer trimestre del embarazo sean vigilados para detectar posibles alteraciones hematológicas.

Si alguna mujer se embaraza mientras está en tratamiento con Tysabri®, se debe considerar la discontinuación de Tysabri®. La evaluación riesgo-beneficio del uso de Tysabri® durante el embarazo debe considerar la condición clínica del paciente y el posible retorno de la actividad de la enfermedad después de la interrupción de Tysabri®.

Lactancia

Tysabri® se excreta por la leche humana. Se desconoce el efecto de natalizumab sobre el recién nacido o el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con Tysabri®.

Precauciones En Relación Con Efectos De Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis Y Sobre La Fertilidad

Carcinogénesis

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia de enfermedades malignas entre pacientes tratados con natalizumab y pacientes tratados con placebo durante un periodo de tratamiento de 2 años. No obstante, son necesarias observaciones durante periodos de tratamiento más prolongados antes de poder excluir cualquier efecto de natalizumab sobre la incidencia de enfermedades malignas.

Datos preclínicos

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Consistente con la actividad farmacológica de natalizumab, el tráfico alterado de los linfocitos se observó como un aumento de los leucocitos y de los pesos esplénicos en los estudios in vivo. Estos cambios fueron reversibles y no parecieron tener ninguna consecuencia toxicológica adversa.

En los estudios realizados en ratones, no aumentó el crecimiento ni las metástasis de las células tumorales de melanoma ni de leucemia linfoblástica.

No se observaron efectos clastogénicos ni mutagénicos de natalizumab en la prueba de Ames ni en la de aberraciones cromosómicas humanas. Natalizumab no mostró efectos en los estudios in vitro de proliferación o citotoxicidad con líneas tumorales positivas para la alfa-4-integrina.

El efecto de natalizumab sobre la reproducción se evaluó en 5 estudios, 3 en cobayas y 2 en monos *Cynomolgus*. Estos estudios no mostraron signos de efectos teratógenos ni de efectos sobre el crecimiento de las crías. En un estudio en cobayas se observó una pequeña reducción de la supervivencia de las crías. En un estudio con monos se duplicó el número de abortos en el grupo de tratamiento con natalizumab en dosis de 30 mg/kg en comparación con los grupos de control de características similares. Esto se debió a una incidencia elevada de abortos en los grupos tratados en la primera cohorte, que no se observó en la segunda cohorte. No se observaron efectos sobre las tasas de aborto en ningún otro estudio. Un estudio

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con monas *Cynomolgus* gestantes reveló cambios relacionados con natalizumab en los fetos, consistentes en anemia moderada, disminución del número de plaquetas, aumento del peso del bazo y reducción de los pesos del hígado y el timo. Estos cambios se asociaron a aumento de la hematopoyesis extramedular esplénica, atrofia del timo y disminución de la hematopoyesis hepática. Las cuentas de plaquetas también disminuyeron en las crías de madres tratadas con natalizumab hasta el parto; sin embargo, no se observaron signos de anemia en estas crías. Todos los cambios se observaron en dosis superiores a la dosis en seres humanos y se normalizaron tras la eliminación de natalizumab.

En monas *Cynomolgus* tratadas con natalizumab hasta el parto, se detectaron concentraciones bajas de natalizumab en la leche materna de algunos animales.

Fertilidad

Se observaron reducciones de la fertilidad en cobayas hembras en un estudio realizado a dosis que excedieron la dosis humana; natalizumab no afectó la fertilidad en machos.

Se considera improbable que natalizumab afecte la fertilidad en los humanos con la dosis máxima recomendada.

Reacciones adversas:
Lista de reacciones adversas

A continuación, se muestran las reacciones adversas comunicadas con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a la reportada con placebo. Las reacciones se comunican usando los términos recomendados en la clasificación primaria de órganos y sistemas MedDRA. Las frecuencias se definen como sigue:

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes-año).

En la tabla 2, se presentan las reacciones adversas dentro de cada intervalo de frecuencia en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Efectos adversos asociados con la administración de Tysabri®

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de vías urinarias	Frecuentes
	Nasofaringitis	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Urticaria	Frecuente
	Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
	Mareo	Frecuente
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Frecuente
	Náusea	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Frecuente
	Escalofrío	Frecuentes

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones a la infusión/perfusión

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se definió evento relacionado con la infusión/perfusión como un evento adverso ocurrido durante la infusión/perfusión o en el curso de la hora siguiente después de haber finalizado la infusión/perfusión. Tales acontecimientos se observaron en el 23,1% de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab (placebo: 18,7%). Los eventos comunicados con más frecuencia con natalizumab que con placebo fueron: mareo, náusea, urticaria y escalofríos.

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 4% de los pacientes. En menos del 1% de los pacientes que recibieron Tysabri® se observaron reacciones anafilácticas/anafilactoides. Las reacciones de hipersensibilidad se produjeron usualmente durante la infusión/perfusión o durante la hora siguiente posterior a completar la infusión/perfusión. Durante el periodo post-comercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad que han cursado con uno o más de los siguientes síntomas asociados: hipotensión, hipertensión, dolor torácico, molestias torácicas, disnea, angioedema, además de síntomas más habituales como erupción cutánea y urticaria.

Inmunogenicidad

En el 10% de los pacientes con EM provenientes de los estudios clínicos controlados, se detectaron anticuerpos contra natalizumab durante un periodo de 2 años. Aproximadamente un 6% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antinatalizumab persistentes (un análisis con resultado positivo, reproducible en un nuevo análisis tras un intervalo de 6 semanas como mínimo). Se detectaron anticuerpos en sólo una ocasión en el 4% de los pacientes. La persistencia de los anticuerpos se asoció a una disminución considerable de la eficacia de Tysabri® y a un aumento de la incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Otras reacciones asociadas a la infusión/perfusión y a la persistencia de anticuerpos fueron escalofrío, náusea, vómito y urticaria.

Si tras aproximadamente 6 meses de tratamiento se sospecha de anticuerpos persistentes, bien debido a una eficacia reducida o bien a que se produzcan eventos relacionados con la infusión/perfusión, éstos pueden detectarse y confirmarse posteriormente repitiendo el análisis al cabo de 6 semanas del primer resultado positivo. Dado que la eficacia puede reducirse y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión/perfusión puede aumentar en los pacientes con anticuerpos persistentes, el tratamiento debe suspenderse en los pacientes que desarrollen anticuerpos persistentes.

Infecciones, incluida LMP e infecciones oportunistas

En los estudios clínicos controlados de pacientes con EM durante un periodo de 2 años, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por año-paciente, tanto en el grupo de los pacientes tratados con natalizumab como el grupo que recibió placebo. La naturaleza de las infecciones fue generalmente similar en los pacientes tratados con natalizumab y en los que recibieron placebo. Se comunicó un caso de diarrea por *Cryptosporidium* en estudios clínicos de EM. En otros estudios clínicos se han comunicado casos de infecciones oportunistas adicionales, algunas de ellas



mortales. La mayoría de los pacientes no interrumpieron el tratamiento con natalizumab durante las infecciones y se recuperaron con un tratamiento adecuado.

En estudios clínicos, se presentaron infecciones por herpes (varicela-zoster, herpes simple) ligeramente más frecuentemente en los pacientes tratados con natalizumab que en los pacientes tratados con placebo. En la experiencia de postcomercialización, se han reportado casos graves, que amenazan la vida y algunas veces fatales de encefalitis y meningitis causados por herpes simple o varicela zoster en pacientes con esclerosis múltiple que reciben Tysabri®. La duración del tratamiento con Tysabri® antes del inicio varió desde unos meses a varios años.

En la experiencia de post-comercialización, se han observado casos raros de necrosis retiniana aguda (NRA) en pacientes que recibieron Tysabri®. Algunos casos ocurrieron en pacientes con infecciones del sistema nervioso central por herpes (por ejemplo, meningitis y encefalitis por herpes). Los casos graves de NRA, que afectaron uno o ambos ojos, produjeron ceguera en algunos pacientes. El tratamiento reportado en estos casos incluyó tratamiento antiviral y en algunos, cirugía.

Se comunicaron casos de LMP en estudios clínicos observacionales de farmacovigilancia y durante el periodo de Farmacovigilancia pasiva. La LMP suele provocar una discapacidad grave o la muerte. También se han reportado casos de JCV GCN durante el uso de postcomercialización de Tysabri®. Los síntomas de JCV GCN son similares a las de la LMP.

Eventos hepáticos

Se han notificado casos espontáneos de lesiones hepáticas graves, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia durante la fase post-comercialización.

Anemia y anemia hemolítica

Se han reportado casos raros de anemia y anemia hemolítica en los pacientes tratados con Tysabri® en los estudios observacionales de postcomercialización.

Enfermedades malignas

No se observaron diferencias en la tasa de incidencia y en el tipo de enfermedades malignas entre los pacientes tratados con natalizumab y los pacientes tratados con placebo durante un periodo de más de 2 años. No obstante, se requiere de períodos de tratamiento más prolongados antes de excluir cualquier efecto de natalizumab en la incidencia de enfermedades malignas.

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados de 2 años de duración realizados en pacientes con EM, el tratamiento con Tysabri® se asoció a aumentos de los números de linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos y eritrocitos nucleados circulantes. No se observaron aumentos del número de neutrófilos. Los incrementos de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos con respecto a los valores basales variaron entre 35% y 140% para los tipos de células individuales, aunque las cuentas celulares medias se mantuvieron dentro de los límites normales. Durante el tratamiento con Tysabri® se observaron pequeñas reducciones de la concentración de hemoglobina (reducción media de 0,6 g/dL), del hematocrito (reducción media del 2%) y del número de eritrocitos (reducción media de $0,1 \times 10^6/L$). Todos los cambios en las variables hematológicas se restablecieron hasta los valores previos al tratamiento, generalmente en las 16 semanas siguientes a la última dosis de Tysabri®, ningún cambio se asoció a síntomas clínicos. Después de la comercialización, se han recibido informes de eosinofilia (cuenta de eosinófilos $>1500/mm^3$) sin síntomas clínicos. La elevación de los eosinófilos se resolvió en los casos en que se suspendió el tratamiento con Tysabri®.



Población pediátrica

Se evaluaron los eventos adversos graves en 621 pacientes pediátricos con EM, incluyendo un meta-análisis. Dentro de las limitaciones de estos datos, no se identificaron señales nuevas en esta población de pacientes. En este estudio, se reportó un caso de meningitis herpética en meta-análisis y no se identificaron casos de LMP en el mismo; sin embargo, se ha reportado LMP en pacientes pediátricos tratados con natalizumab en el ambiente de post-comercialización.

Interacciones:

Tysabri® no debe combinarse con otras terapias modificadoras de la enfermedad.

Inmunizaciones

En un estudio abierto aleatorizado de 60 pacientes con EM recurrente remitente no se observaron diferencias significativas en la respuesta inmunitaria humoral a un antígeno de recuerdo (toxoides tetánico) y se observó una respuesta sólo ligeramente más lenta y más atenuada a un neoantígeno (hemocianina de lapa) en pacientes que habían recibido tratamiento con Tysabri® durante 6 meses en comparación con un grupo control sin tratar. El uso de vacunas vivas todavía no se ha estudiado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Tysabri® debe iniciarse y supervisarse en todo momento por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas, en centros con fácil acceso a un servicio de RM.

Los pacientes tratados con Tysabri® deben recibir la tarjeta de alerta para el paciente y ser informados de los riesgos de Tysabri®. Después de dos años de tratamiento, los pacientes deben ser informados de nuevo sobre los riesgos de Tysabri®, especialmente del mayor riesgo de LMP, y recibir instrucciones junto con las personas a cargo de su cuidado sobre los signos y síntomas precoces de LMP.

Debe disponerse de los recursos necesarios para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad y de acceso a un servicio de RM.

Es posible que algunos pacientes hayan estado expuestos a fármacos inmunodepresores (por ejemplo, mitoxantrona, ciclofosfamida, azatioprina). Estos fármacos pueden causar una inmunodepresión prolongada, incluso después de suspendida la administración. Por consiguiente, el médico debe confirmar que estos pacientes no presentan inmunodepresión antes de iniciar el tratamiento con Tysabri®.

Posología

Tysabri® 300 mg/15 mL se administra por infusión/perfusión intravenosa una vez cada 4 semanas.

Debe reconsiderarse detenidamente la continuación del tratamiento en pacientes que no muestren signos de beneficio terapéutico después de 6 meses.

La información de seguridad y eficacia de natalizumab a los 2 años se generó de los estudios doble ciegos y controlados. Después de 2 años, la continuación del tratamiento debe considerarse sólo después de volver a evaluar los posibles efectos beneficiosos y riesgos. Los pacientes deben ser nuevamente informados sobre los factores de riesgo de LMP, tales como la duración del tratamiento, el uso de inmunodepresores previo a recibir Tysabri y la presencia de anticuerpos antivirales de John Cunningham (VJC).

Re-administración

No se ha establecido la eficacia de la re-administración; para obtener más información acerca de la seguridad.



Poblaciones especiales

Ancianos

No se recomienda el uso de Tysabri® en pacientes mayores de 65 años debido a la falta de datos en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tysabri en niños y adolescentes de hasta 18 años de edad no se ha establecido. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios para investigar los efectos de la insuficiencia renal o hepática.

Los mecanismos de eliminación y los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sugieren que no serían necesarios ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Precauciones especiales durante la preparación, administración y eliminación:

Instrucciones de uso:

- Inspeccione el vial (frasco ampolla) de Tysabri® para comprobar la ausencia de partículas antes de la dilución y la administración. Si se observan partículas o si el líquido no es incoloro y transparente o ligeramente opalescente, no debe usarse el vial (frasco ampolla).
- Use una técnica aséptica para preparar Tysabri® solución para infusión/perfusión intravenosa. Retire la cápsula levadiza del vial (frasco ampolla). Inserte la aguja de la jeringa en el vial (frasco ampolla), a través del centro del tapón y aspire 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión.
- Añada los 15 mL de concentrado para solución para infusión/perfusión a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Invierta suavemente la solución de Tysabri® para que se mezcle completamente. No agite.
- Tysabri® no se debe mezclar con otros fármacos ni diluyentes.
- Inspeccione visualmente el producto diluido para comprobar la ausencia de partículas o cambios de color antes de la administración. El producto diluido no debe usarse si se observan partículas extrañas o cambios de color.
- El producto diluido debe usarse lo antes posible y en un plazo máximo de 8 horas tras la dilución. Si el producto diluido se conserva a 2 °C – 8 °C (no congelar), debe dejarse que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la infusión/perfusión.
- La solución diluida está prevista para ser administrada por vía intravenosa durante 1 hora, a una velocidad aproximada de 2 mL/minuto.
- Una vez finalizada la infusión/perfusión, los tubos de infusión/perfusión intravenosa se lavan con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).
- Los viales (frascos ampollas) son para un solo uso.
- La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N100

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 03.Junio.2017 y la Información para prescribir Revisión 2.Sept.2017 allegados mediante radicado No. 20191103305



En cuanto a la Guía de información y manejo para el médico Versión 17 de Noviembre 2017, la Sala no se pronuncia al respecto.

Por último, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 25 del producto TYSABRI®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.3. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
Radicado : 20191122969 / 20201042195
Fecha : 28/02/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del documento)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiperglucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipoglucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación el requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que, si se produce una hipoglucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipoglucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina. La frecuencia de la hipoglucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1.000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Reacciones adversas al medicamento de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas



Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) pueden presentarse en el lugar de inyección. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración:

Intravenosa

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Acta No. 11 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes. NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas (ver secciones Datos de farmacodinámicos y Datos farmacocinéticos).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

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. 2019015366 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto profesional y pacientes allegado mediante radicado No. 20191122969
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191122969

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

3.6.4 KOATE® D.V.I. 500 UI

Expediente : 28996
Radicado : 20191071055 / 20201032167
Fecha : 19/02/2020
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

(Tratamiento de la hemofilia A)

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

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

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración



Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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. 2019015305 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
(Tratamiento de la hemofilia A)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

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

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII. o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnestico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018)

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.4 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Por último, teniendo en cuenta que el producto se encuentra en proceso de renovación, y ha sido evaluado por el laboratorio del INVIMA a través del proceso de liberación y no se han evidenciado cambios en la consistencia lote a lote de los datos de la prueba de esterilidad en producto terminado, de acuerdo a lo requerido en la normatividad vigente, el interesado debe complementar en la solicitud del registro sanitario la información que solicita el laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías respecto a esta prueba, la cual se detallará en el Acto Administrativo.

3.6.5. HEXAXIM®

Expediente : 20072153
Radicado : 20191067644 / 20191216068 / 20191237186
Fecha : 29/11/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico $\geq$ de 20 UI; Toxoide tetánico $\geq$ 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños de seis semanas a 24 meses de edad contra la difteria, el tétano, la tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas provocadas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

El uso de esta vacuna debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción anafiláctica después de una administración anterior de Hexaxim.

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes para detectar residuos (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B), a cualquier vacuna antipertúsica, o después de la administración anterior de Hexaxim o una vacuna que contiene los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si la persona ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, que haya ocurrido dentro de los 7 días posteriores a la vacunación anterior con una vacuna contra la tos ferina (vacunas antipertúsicas de células enteras o acelulares).



En estas circunstancias, la vacunación antipertúsica debería discontinuarse y el transcurso de la vacunación debería continuar con vacunas antidiftéricas, antitetánicas, antihepatítica B, antipoliomielítica y contra la Hib.

La vacuna antipertúsica no debe administrarse a personas con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento para la afección, que la afección se haya estabilizado y el beneficio pese claramente más que el riesgo.

Precauciones y advertencias:

Hexaxim no prevendrá la enfermedad provocada por patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, puede esperarse que la hepatitis D no pueda prevenirse mediante inmunización ya que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra la infección por hepatitis provocada por otros agentes tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos hepáticos.

Debido al extenso período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección por hepatitis B no reconocida esté presente al momento de la vacunación. Puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B en esos casos.

Hexaxim no protege contra enfermedades infecciosas provocadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis de otros orígenes.

Antes de la inmunización

La inmunización debería posponerse en personas que padecen enfermedad febril o infección aguda moderada a grave. La presencia de una infección menor y/o fiebre de bajo grado no debe resultar en aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debería ser precedida por una revisión de la historia clínica de la persona (en particular vacunaciones anteriores y posibles reacciones adversas). La administración de Hexaxim debe considerarse cuidadosamente en personas que tienen un historial de reacciones graves o severas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenía componentes similares.

Antes de inyectar un agente biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevención de alergias o cualquier otra reacción. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar disponibles fácilmente la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de presentarse un episodio anafiláctico excepcional tras la administración de la vacuna.

Si se sabe que ocurrió alguno de los siguientes eventos después de recibir alguna vacuna antipertúsica, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar más dosis de la vacuna contra la tos ferina:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado tipo choque (episodio hipotónico hiporresponsivo) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Llanto persistente e inconsolable por ≥ 3 horas, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

Pueden existir algunas circunstancias, tales como la gran incidencia de tos ferina, cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles.

Los antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Hexaxim. Debe hacerse un seguimiento atento de las personas con un historial de convulsiones febriles ya que dichos eventos pueden producirse dentro de los 2 a 3 días posteriores a la vacunación.



Si se ha producido un síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial luego de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una atenta consideración de los potenciales beneficios y posibles riesgos, tal como si se ha completado la vacunación primaria o no. La vacunación generalmente está justificada para personas cuya primera vacunación esté incompleta (es decir, que se hayan recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse mediante tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica, como en casos de infección por VIH, se recomienda la vacunación, a pesar de que la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Poblaciones especiales

No hay datos disponibles para bebés prematuros. Sin embargo, puede observarse una respuesta inmune más baja y el nivel de protección clínica es desconocido.

No se han estudiado las respuestas inmunitarias a la vacuna en el contexto de polimorfismo genético.

En personas con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta alterada de la hepatitis B y debería considerarse la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B de acuerdo con el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie al del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de uso

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como todas las vacunas inyectables, se debe administrar cuidadosamente la vacuna en personas con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico ya que pueden producirse hemorragias tras la administración intramuscular.

Al administrar las series de vacunación primaria a lactantes muy prematuros (nacidos con $\leq$ de 28 semanas de gestación) y, en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de realizar un monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Debido a que el beneficio de vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debería retenerse ni retrasarse.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Dado que el antígeno de polisacáridos capsulares Hib se excreta en la orina, es posible observar un resultado positivo en el análisis de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Deberán realizarse otras pruebas para confirmar la infección de Hib durante este período.

Reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en personas que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente informadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de la inyección.

Se observó una reactogenicidad solicitada ligeramente mayor después de la primera dosis en comparación con las dosis posteriores.

La seguridad de Hexaxim en niños de más de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de reacciones adversas;

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

- Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
- Raras (≥1/10.000 a <1/1000)
- Muy raras (<1/10.000)
- Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos e informadas durante el uso comercial

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy infrecuentes	Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos-hiporresponsivos (HHE)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de administración de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal ≥ 38,0 °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la inyección Pirexia (temperatura corporal ≥ 39,6 °C)
	Raras	Hinchazón extensa de las extremidades†

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

† Consulte la sección c.

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de las extremidades: Se han informado grandes reacciones en el lugar de la inyección (>50 mm), que incluyen hinchazón extensa de las extremidades del lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones en niños. Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacunas antipertúsicas acelulares, con mayor riesgo después de la 4.ª y 5.ª dosis.

d- eventos adversos potenciales (es decir, los eventos adversos que se han notificado con otras vacunas que contienen uno o más de los componentes o constituyentes de Hexaxim y no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico
- Se ha informado neuropatía periférica (poliradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple) después de la administración de una vacuna que contiene el antígeno de la hepatitis B



- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

La reacción edematosa que afecta a una o ambas extremidades inferiores puede ocurrir luego de la vacunación con las vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b. Si se produce esta reacción, ocurre principalmente después de las inyecciones primarias y dentro de las primeras horas posteriores a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos los eventos deben resolverse por sí solos sin secuelas dentro de las 24 horas.

Información de presuntas reacciones adversas

Es importante informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica que informen cualquier reacción adversa sospechada.

Interacciones:

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos. Puede haber una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela y estas vacunas no deberían administrarse al mismo tiempo.

Los datos sobre la administración concomitante de vacunas contra rotavirus no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada meningocócica C o una vacuna conjugada antimeningocócica de los grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debe llevarse a cabo en lugares de inyecciones separados.

Hexaxim no debe mezclarse con ninguna otra vacuna u otros productos farmacéuticos administrados parenteralmente.

Salvo en el caso de terapia inmunosupresora, no se ha informado ninguna interacción clínica importante con otros tratamientos o productos biológicos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

La vacunación primaria consta de dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación que incluyen el Programa Expandido de Inmunización (Expanded Program on Immunisation, EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden utilizarse ya sea que se haya administrado al momento del nacimiento una dosis de vacuna contra la hepatitis B o no.

En caso de que se administrara una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al momento del nacimiento, Hexaxim puede utilizarse para dosis complementarias de la vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si es necesaria una segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, debería utilizarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede usar el esquema de vacunación hexavalente/pentavalente/hexavalente secuencial primaria del lactante con Hexaxim y una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de 2 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debe aplicarse una dosis de refuerzo.

Después de 3 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debería aplicarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo deben aplicarse al menos 6 meses después de la última dosis de preparación y según las recomendaciones oficiales. Al menos debe administrarse una dosis de la vacuna contra la Hib.

Además:

En ausencia de la vacunación contra la hepatitis B al nacer, es necesario administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Después de un esquema EPI de la OMS de 3 dosis con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer, debe administrarse una vacuna de refuerzo contra la hepatitis B. Al menos se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la Polio. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B al nacer, después de una vacunación primaria de 3 dosis, se puede administrar Hexaxim o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente como refuerzo.

Hexaxim puede utilizarse como refuerzo en personas que han sido vacunadas previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente asociada con una vacuna contra la hepatitis B monovalente.

Otra población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Hexaxim en bebés de menos de 6 semanas de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

No se dispone de datos en los niños de mayor edad.

Método de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular (IM). El lugar de inyección recomendado es preferiblemente el área anterolateral del muslo superior y el músculo deltoides en niños más grandes (posiblemente de 15 meses de edad).

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. 2019012007 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191067644
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191067644
- Resumen de características del producto allegado mediante radicado No. 20191067644

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada dosis (0,5 ml) contiene: Toxoide diftérico $\geq$ de 20 UI; Toxoide tetánico $\geq$ 40 UI; Antígenos de Bordetella pertusis: Toxoide pertúsico 25 μ g, Antígenos de Bordetella pertusis: Hemaglutinina filamentosa 25 μ g; Poliovirus inactivado: Tipo 1 (Mahoney) 40 D unidades de antígeno, Tipo 2 (MEF-1) 8 D unidades de antígeno, Tipo 3 (Saukett) 32 D unidades de antígeno; Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B 10 μ g; Polisacárido de Haemophilus influenzae tipo b (conjugado con proteína tetánica (PRPT) 22-36 μ g) 12 μ g.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Hexaxim (DTaP-IPV-HB-Hib) es indicada para vacunación primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños de seis semanas a 24 meses de edad contra la difteria, el tétano, la tos ferina, hepatitis B, poliomielitis y enfermedades invasivas provocadas por Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

El uso de esta vacuna debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Antecedentes de reacción anafiláctica después de una administración anterior de Hexaxim.

Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes para detectar residuos (glutaraldehído, formaldehído, neomicina, estreptomina y polimixina B), a cualquier vacuna antipertúsica, o después de la administración anterior de Hexaxim o una vacuna que contiene los mismos componentes o constituyentes.

La vacunación con Hexaxim está contraindicada si la persona ha experimentado una encefalopatía de etiología desconocida, que haya ocurrido dentro de los 7 días posteriores a la vacunación anterior con una vacuna contra la tos ferina (vacunas antipertúsicas de células enteras o acelulares).

En estas circunstancias, la vacunación antipertúsica debería discontinuarse y el transcurso de la vacunación debería continuar con vacunas antidiftéricas, antitetánicas, antihepatítica B, antipoliomielítica y contra la Hib.

La vacuna antipertúsica no debe administrarse a personas con trastorno neurológico no controlado o epilepsia no controlada hasta que se haya establecido el tratamiento para la afección, que la afección se haya estabilizado y el beneficio pese claramente más que el riesgo.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Hexaxim no prevendrá la enfermedad provocada por patógenos que no sean *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, poliovirus o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, puede esperarse que la hepatitis D no pueda prevenirse mediante inmunización ya que la hepatitis D (provocada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección por hepatitis B.

Hexaxim no protegerá contra la infección por hepatitis provocada por otros agentes tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E o por otros patógenos hepáticos.

Debido al extenso período de incubación de la hepatitis B, es posible que una infección por hepatitis B no reconocida esté presente al momento de la vacunación. Puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B en esos casos.

Hexaxim no protege contra enfermedades infecciosas provocadas por otros tipos de *Haemophilus influenzae* o contra la meningitis de otros orígenes.

Antes de la inmunización

La inmunización debería posponerse en personas que padecen enfermedad febril o infección aguda moderada a grave. La presencia de una infección menor y/o fiebre de bajo grado no debe resultar en aplazamiento de la vacunación.

La vacunación debería ser precedida por una revisión de la historia clínica de la persona (en particular vacunaciones anteriores y posibles reacciones adversas). La administración de Hexaxim debe considerarse cuidadosamente en personas que tienen un historial de reacciones graves o severas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de una vacuna que contenía componentes similares.

Antes de inyectar un agente biológico, la persona responsable de la administración debe tomar todas las precauciones conocidas para prevención de alergias o cualquier otra reacción. Como ocurre con todas las vacunas inyectables, siempre deben estar disponibles fácilmente la supervisión y el tratamiento médico adecuados en caso de presentarse un episodio anafiláctico excepcional tras la administración de la vacuna.

Si se sabe que ocurrió alguno de los siguientes eventos después de recibir alguna vacuna antipertúsica, se debe considerar cuidadosamente la decisión de administrar más dosis de la vacuna contra la tos ferina:

- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$ dentro de las 48 horas, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado tipo choque (episodio hipotónico hiporresponsivo) dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Llanto persistente e inconsolable por ≥ 3 horas, dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación;
- Convulsiones, con o sin fiebre, dentro de los 3 días posteriores a la vacunación.

Pueden existir algunas circunstancias, tales como la gran incidencia de tos ferina, cuando los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles.

Los antecedentes de convulsiones febriles, antecedentes familiares de convulsiones o Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) no constituyen una contraindicación para el uso de Hexaxim. Debe hacerse un seguimiento atento de las personas con un historial de convulsiones febriles ya que dichos eventos pueden producirse dentro de los 2 a 3 días posteriores a la vacunación.

Si se ha producido un síndrome de Guillain-Barré o neuritis braquial luego de recibir la vacuna previa que contiene toxoide tetánico, la decisión de administrar cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico debe basarse en una atenta consideración de los potenciales beneficios y posibles riesgos, tal como si se ha completado la vacunación primaria o no. La vacunación generalmente está justificada para

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



personas cuya primera vacunación esté incompleta (es decir, que se hayan recibido menos de tres dosis).

La inmunogenicidad de la vacuna puede reducirse mediante tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia. Se recomienda posponer la vacunación hasta el final de dicho tratamiento o enfermedad. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica, como en casos de infección por VIH, se recomienda la vacunación, a pesar de que la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Poblaciones especiales

No hay datos disponibles para bebés prematuros. Sin embargo, puede observarse una respuesta inmune más baja y el nivel de protección clínica es desconocido.

No se han estudiado las respuestas inmunitarias a la vacuna en el contexto de polimorfismo genético.

En personas con insuficiencia renal crónica, se observa una respuesta alterada de la hepatitis B y debería considerarse la administración de dosis adicionales de la vacuna contra la hepatitis B de acuerdo con el nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie al del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg).

Precauciones de uso

No administrar por inyección intravascular, intradérmica o subcutánea.

Como todas las vacunas inyectables, se debe administrar cuidadosamente la vacuna en personas con trombocitopenia o con un trastorno hemorrágico ya que pueden producirse hemorragias tras la administración intramuscular.

Al administrar las series de vacunación primaria a lactantes muy prematuros (nacidos con $\leq$ de 28 semanas de gestación) y, en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria, se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de realizar un monitoreo respiratorio durante 48 a 72 horas. Debido a que el beneficio de vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debería retenerse ni retrasarse.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Dado que el antígeno de polisacáridos capsulares Hib se excreta en la orina, es posible observar un resultado positivo en el análisis de orina durante 1 a 2 semanas después de la vacunación. Deberán realizarse otras pruebas para confirmar la infección de Hib durante este período.

Reacciones adversas:

a- Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en personas que recibieron Hexaxim, las reacciones más frecuentemente informadas incluyen dolor en el lugar de la inyección, irritabilidad, llanto y eritema en el lugar de la inyección.

Se observó una reactogenicidad solicitada ligeramente mayor después de la primera dosis en comparación con las dosis posteriores.

La seguridad de Hexaxim en niños de más de 24 meses de edad no se ha estudiado en ensayos clínicos.

b- Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente convención se ha utilizado para la clasificación de reacciones adversas;

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras (≥1/10.000 a <1/1000)

Muy raras (<1/10.000)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas de estudios clínicos e informadas durante el uso comercial

Clase de órgano o sistema	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuentes	Reacción de hipersensibilidad
	Raras	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia (disminución del apetito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Llanto, somnolencia
	Frecuentes	Llanto anormal (llanto prolongado)
	Raras	Convulsiones con o sin fiebre*
	Muy infrecuentes	Reacciones hipotónicas o episodios hipotónicos-hiporresponsivos (HHE)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Erupción
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de administración de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección Irritabilidad Pirexia (temperatura corporal ≥ 38,0 °C)
	Frecuentes	Induración en el lugar de la inyección
	Poco frecuentes	Nódulo en el lugar de la inyección Pirexia (temperatura corporal ≥ 39,6 °C)
	Raras	Hinchazón extensa de las extremidades†

* Reacciones adversas de notificación espontánea.

† Consulte la sección c.

c- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hinchazón extensa de las extremidades: Se han informado grandes reacciones en el lugar de la inyección (>50 mm), que incluyen hinchazón extensa de las extremidades del lugar de la inyección más allá de una o ambas articulaciones en niños. Estas reacciones comienzan dentro de las 24-72 horas posteriores a la vacunación, pueden asociarse con eritema, calor, sensibilidad al tacto o dolor en el lugar de la inyección, y se resuelven por sí solas en un plazo de 3 a 5 días. El riesgo parece depender del número de dosis previas de vacunas antipertúsicas acelulares, con mayor riesgo después de la 4.ª y 5.ª dosis.

d- eventos adversos potenciales (es decir, los eventos adversos que se han notificado con otras vacunas que contienen uno o más de los componentes o constituyentes de Hexaxim y no directamente con Hexaxim)

Trastornos del sistema nervioso

- Se ha informado neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de una vacuna que contiene el toxoide tetánico
- Se ha informado neuropatía periférica (poliradiculoneuritis, parálisis facial), neuritis óptica, desmielinización del sistema nervioso central (esclerosis múltiple)



después de la administración de una vacuna que contiene el antígeno de la hepatitis B

- Encefalopatía/encefalitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en lactantes muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación)

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

La reacción edematosa que afecta a una o ambas extremidades inferiores puede ocurrir luego de la vacunación con las vacunas que contienen *Haemophilus influenzae* tipo b. Si se produce esta reacción, ocurre principalmente después de las inyecciones primarias y dentro de las primeras horas posteriores a la vacunación. Los síntomas asociados pueden incluir cianosis, enrojecimiento, púrpura transitoria y llanto severo. Todos los eventos deben resolverse por sí solos sin secuelas dentro de las 24 horas.

Información de presuntas reacciones adversas

Es importante informar presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de atención médica que informen cualquier reacción adversa sospechada.

Interacciones:

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada de polisacáridos neumocócicos no han demostrado una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de una dosis de refuerzo de Hexaxim con vacunas contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos. Puede haber una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de los anticuerpos de Hexaxim y una vacuna contra la varicela y estas vacunas no deberían administrarse al mismo tiempo.

Los datos sobre la administración concomitante de vacunas contra rotavirus no han demostrado una interferencia clínicamente pertinente en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Los datos sobre la administración concomitante de Hexaxim con una vacuna conjugada meningocócica C o una vacuna conjugada antimeningocócica de los grupos A, C, W-135 e Y no han mostrado interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cada uno de los antígenos.

Si se considera la coadministración con otra vacuna, la inmunización debe llevarse a cabo en lugares de inyecciones separados.

Hexaxim no debe mezclarse con ninguna otra vacuna u otros productos farmacéuticos administrados parenteralmente.

Salvo en el caso de terapia inmunosupresora, no se ha informado ninguna interacción clínica importante con otros tratamientos o productos biológicos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacunación primaria consta de dos dosis (con un intervalo de al menos 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de al menos 4 semanas) de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Todos los esquemas de vacunación que incluyen el Programa Expandido de Inmunización (Expanded Program on Immunisation, EPI) de la OMS a las 6, 10, 14 semanas de edad pueden utilizarse ya sea que se haya administrado al momento del nacimiento una dosis de vacuna contra la hepatitis B o no.

En caso de que se administrara una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al momento del nacimiento, Hexaxim puede utilizarse para dosis complementarias de la vacuna contra la hepatitis B desde las seis semanas de edad. Si es necesaria una segunda dosis de la vacuna contra la hepatitis B antes de esta edad, debería utilizarse la vacuna monovalente contra la hepatitis B.

Cuando se administra una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, se puede usar el esquema de vacunación hexavalente/pentavalente/hexavalente secuencial primaria del lactante con Hexaxim y una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Vacunación de refuerzo:

Después de 2 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debe aplicarse una dosis de refuerzo.

Después de 3 dosis de la vacunación primaria con Hexaxim, debería aplicarse una dosis de refuerzo.

Las dosis de refuerzo deben aplicarse al menos 6 meses después de la última dosis de preparación y según las recomendaciones oficiales. Al menos debe administrarse una dosis de la vacuna contra la Hib.

Además:

En ausencia de la vacunación contra la hepatitis B al nacer, es necesario administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Después de un esquema EPI de la OMS de 3 dosis con Hexaxim (6, 10, 14 semanas) y en ausencia de vacunación contra la hepatitis B al nacer, debe administrarse una vacuna de refuerzo contra la hepatitis B. Al menos se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la Polio. Puede considerarse Hexaxim para la vacuna de refuerzo.

Cuando se administra una vacuna contra la hepatitis B al nacer, después de una vacunación primaria de 3 dosis, se puede administrar Hexaxim o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente como refuerzo.

Hexaxim puede utilizarse como refuerzo en personas que han sido vacunadas previamente con otra vacuna hexavalente o una vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente asociada con una vacuna contra la hepatitis B monovalente.

Otra población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Hexaxim en bebés de menos de 6 semanas de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

No se dispone de datos en los niños de mayor edad.

Método de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular (IM). El lugar de inyección recomendado es preferiblemente el área anterolateral del muslo superior y el músculo deltoides en niños más grandes (posiblemente de 15 meses de edad).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N30

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto, información para prescribir/ Resumen de características del producto allegados mediante radicado No. 20191067644

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGRS, la Sala aprueba el PGR versión 11,0 del producto HEXAXIM. De presentarse un caso Síndrome de muerte súbita infantil (SIDS) relacionado con el producto, el titular deberá realizar un análisis exhaustivo e informar los resultados al grupo de farmacovigilancia.

3.6.6. MENOPUR® 1200UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20073613
Radicado : 20201015449
Fecha : 28/01/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Menotropina equivalente a LH Actividad 1200 UI y FSH Actividad 1200 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

MENOPUR está indicado en el tratamiento de la infertilidad en las siguientes situaciones clínicas:

Anovulación, incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico (PCOD), en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.

Hiperestimulación ovárica controlada para inducir el desarrollo de folículos múltiples para técnicas de reproducción asistida (ART) (por ejemplo, fertilización in vitro/transferencia de embriones (IVF/ET), transferencia intratubárica de gametos (GIFT) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)).

Estimulación del desarrollo folicular en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Contraindicaciones:

MENOPUR está contraindicado en mujeres que presentan:

- Tumores hipofisarios o hipotalámicos
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo y lactancia
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Quistes ováricos o aumento del tamaño de los ovarios que no se deban a la enfermedad de ovario poliquístico.

En las siguientes situaciones es improbable que el tratamiento tenga un resultado favorable y, por lo tanto, no debe administrarse MENOPUR:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformación de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo.

Precauciones y advertencias:

MENOPUR es una potente sustancia gonadotrópica que es capaz de causar reacciones adversas de leves a severas y debe ser utilizado solamente por médicos profundamente familiarizados con los desórdenes de la fertilidad y su manejo.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con gonadotropinas requiere cierto compromiso del tiempo de médicos y profesionales del cuidado de la salud de respaldo, así como llamados para monitorear de manera regular la respuesta ovárica mediante ultrasonido, solo o en combinación con la medición de los niveles de estradiol sérico. La respuesta a la administración de gonadotropinas presenta una considerable variabilidad inter-individual, con escasa respuesta a la gonadotropina en algunas pacientes. Debe utilizarse la dosis mínima efectiva en relación al objetivo del tratamiento.

La primera inyección de MENOPUR debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Antes del inicio del tratamiento, la infertilidad de la pareja debe ser evaluada de manera apropiada y se valorarán las contraindicaciones putativas para un embarazo. En particular, las pacientes deben evaluarse con respecto a hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores hipofisarios o hipotalámicos y debe administrarse el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes que se sometan a estimulación del crecimiento folicular, ya sea en el marco de un tratamiento para infertilidad anovulatoria o para procedimientos por ART pueden experimentar aumento del tamaño de los ovarios o pueden desarrollar hiperestimulación. La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR, así como un cuidadoso monitoreo del tratamiento, minimizarán la incidencia de dichos eventos. La interpretación exacta de los índices de desarrollo y maduración folicular requiere de un médico que tenga experiencia en la interpretación de los estudios relevantes.

Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS)

El OHSS es un evento médico distinto del aumento no complicado del tamaño de los ovarios. El OHSS es un síndrome que se manifiesta con grados crecientes de severidad. Incluye un marcado aumento del tamaño de los ovarios, altos niveles séricos de esteroides sexuales y aumento de la permeabilidad vascular lo cual puede resultar en la acumulación de fluidos en las cavidades peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En casos severos de OHSS pueden observarse los siguientes síntomas: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento severo del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio hidroelectrolítico, ascitis, hemoperitoneo, efusiones pleurales, hidrotórax, distrés pulmonar agudo y eventos tromboembólicos.

En sí misma, una respuesta ovárica excesiva a las gonadotropinas no se convierte en un OHSS a no ser que se administre la hCG para provocar la ovulación. Por lo tanto, en caso de hiperestimulación ovárica es prudente cancelar la administración de hCG y recomendar a la paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales o que utilice un método contraceptivo de barrera durante al menos 4 días. El OHSS puede progresar rápidamente (entre 24 horas hasta varios días) hasta convertirse en un evento médico serio; por lo tanto, debe realizarse el seguimiento de las pacientes durante al menos 2 semanas después de la administración de hCG.

La adherencia a la dosis y régimen de administración de MENOPUR recomendados y el monitoreo del tratamiento minimizará la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. En el marco de las ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la ocurrencia de hiperestimulación.

El OHSS puede volverse más severo y prolongado si se produce el embarazo. Con mayor frecuencia, el OHSS se produce después de que se ha descontinuado el tratamiento hormonal y alcanza su máxima severidad a los 7 - 10 días de concluido el tratamiento. Usualmente, el OHSS se resuelve de manera espontánea con el inicio de la menstruación.

De producirse un OHSS severo, debe suspenderse el tratamiento con gonadotropinas si aún continúa, la paciente debe hospitalizarse y debe iniciarse el tratamiento específico para el OHSS.

Este síndrome ocurre con una frecuencia más alta en pacientes con enfermedad del ovario poliquístico.



Embarazo Múltiple

El embarazo múltiple, especialmente aquél de alto orden, conlleva un riesgo incrementado de eventos adversos tanto maternos como perinatales.

La incidencia de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizó inducción de la ovulación es mayor comparada con las de concepción natural. La mayoría de los embarazos múltiples son de dos fetos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple se recomienda el cuidadoso monitoreo de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes a las que se les realizan ART se relaciona con el número de embriones transferidos, con su calidad y con la edad de la paciente.

Se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo de embarazos múltiples antes de iniciar el tratamiento.

Pérdida del embarazo

La incidencia de interrupción del embarazo por pérdida o aborto en pacientes a las que se les realizó estimulación del crecimiento folicular para procedimientos por ART es mayor que en la población normal.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazos ectópicos, ya sea que el embarazo se produzca por concepción espontánea o con un tratamiento de fertilidad. La prevalencia de embarazo ectópico reportada después de FIV es del 2 % al 5 %, en comparación con un 1 % al 1.5 % reportado para la población en general.

Neoplasias del sistema reproductivo

Ha habido reportes de neoplasias del ovario y del sistema reproductor, tanto benignas como malignas, en mujeres que han recibido múltiples regímenes con varios fármacos durante tratamientos de fertilidad. Aún no se ha establecido si el tratamiento con gonadotropinas incrementa la línea base del riesgo de estos tumores en las mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas luego de ART puede ser ligeramente mayor que después de una concepción espontánea. Se piensa que esto se debe a las diferencias en las características parentales (por ejemplo: edad materna, características del esperma) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos

Las mujeres que presentan factores de riesgo para eventos tromboembólicos que son reconocidos en general, tales como antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) o trombofilia, tienen un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante el tratamiento con gonadotropinas. En estas mujeres, deben valorarse los beneficios de la administración de gonadotropinas versus los potenciales riesgos. Sin embargo, debe aclararse que el embarazo, en sí mismo, conlleva un riesgo incrementado de eventos tromboembólicos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas farmacológicas (ADR) más frecuentemente reportadas durante el tratamiento con MENOPUR en los estudios clínicos son Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (OHSS), cefaleas, dolor abdominal, distensión abdominal y dolor en el sitio de inyección. Ninguna de estas ADRs han sido reportadas con una tasa de incidencia mayor a 5%.

La tabla muestra las principales ADRs en mujeres tratadas con MENOPUR en los estudios clínicos, distribuidas por clases de sistema de órganos (SOCs) y frecuencia. Además, las reacciones adversas farmacológicas observadas durante la experiencia post-comercialización se mencionan con frecuencia desconocida.

Clase de Sistema de Órganos	Común (> 1/100 a < 1/10)	Poco común (>1/1,000 a <1/100)	Rara (>1/10,000 a >1/1,000)	Desconocida
Trastornos oculares				Trastornos visuales ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal. Distensión abdominal. Náuseas	Vómito Malestar abdominal. Diarrea		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^b	Fatiga		Pirexia. Malestar
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad ^c
Investigaciones				Aumento de peso
Trastornos del tejido conectivo y musculoesqueléticos				Dolor musculoesquelético ^d
Desórdenes del sistema nervioso	Cefaleas	Mareo		
Desórdenes del sistema reproductivo	OHSS ^e . Dolor pélvico ^f	Quiste ovárico. Molestias en los senos ^g		Torsión ovárica ^e
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel			Acné. Sarpullido	Prurito. Urticaria
Trastornos vasculares		Sofocos		Tromboembolismo ^e
a Durante el tiempo de post-comercialización se han reportado casos individuales de trastornos visuales como: amaurosis temporal, diplopía, midriasis, escotoma, fotopsia, flotadores vítreos, visión borrosa y dificultades para ver. b La reacción en el sitio de inyección reportada con mayor frecuencia es el dolor en el sitio de inyección. c En raras ocasiones se han reportado casos de reacciones alérgicas localizadas o generalizadas, incluyendo reacción anafiláctica junto con los síntomas asociados. d El dolor musculoesquelético incluye artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello y dolor en las extremidades. e En ensayos clínicos con MENOPUR han sido reportados síntomas gastrointestinales asociados con OHSS tales como distensión abdominal y malestar, náusea, vómito, diarrea. En casos severos de OHSS se han reportado como complicaciones raras: ascitis y acumulación de líquido pélvico, disnea, oliguria, eventos tromboembólicos y torsión ovárica. f El dolor pélvico incluye dolor de ovarios y dolor anexial del útero g Las molestias de los senos incluyen dolor de pecho, sensibilidad en el pecho, malestar en los senos, dolor en los pezones e hinchazón de los senos.				

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica en humanos con MENOPUR. A pesar de que no se posee experiencia clínica controlada, se espera que el uso concomitante de MENOPUR con citrato de clomifeno pueda potenciar la respuesta folicular. Cuando se usa un agonista de la GnRH para la desensibilización pituitaria puede ser necesaria una dosis mayor de MENOPUR para alcanzar una respuesta folicular adecuada.



Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con MENOPUR debe ser iniciado bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Posología

Los regímenes de dosificación que se describen más adelante son idénticos para la administración S.C. e I.M.

Existen grandes variaciones inter-individuales en cuanto a la respuesta ovárica frente a las gonadotropinas exógenas. Esto hace imposible establecer un esquema de dosificación uniforme. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse de manera individual, dependiendo de la respuesta ovárica. MENOPUR puede administrarse solo o en combinación con un agonista o un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Las recomendaciones sobre la dosificación y la duración del tratamiento pueden variar dependiendo del protocolo de tratamiento aplicable.

Mujeres con anovulación (incluyendo la enfermedad del ovario poliquístico, (PCOD):

El objetivo del tratamiento con MENOPUR consiste en lograr el desarrollo de un solo folículo de Graaf, a partir del cual se liberará el oocito después de la administración de la gonadotropina coriónica humana (hCG).

El tratamiento con MENOPUR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada de MENOPUR es de 75 a 150 UI al día, la cual debe mantenerse durante al menos 7 días. Tomando como base el monitoreo clínico (el cual debe incluir ecografía de ovarios únicamente o en combinación con una medición de los niveles de estradiol) se realizarán ajustes de la dosis según la respuesta individual de la paciente. Los ajustes de la dosis no deben realizarse a intervalos inferiores a los 7 días. El incremento de dosis que se recomienda para cada ajuste es de 37.5 UI y no debería exceder las 75 UI. La dosis diaria máxima no debe ser de más de 225 UI. Si la paciente no ha respondido de manera adecuada luego de 4 semanas de tratamiento, debe abandonarse el ciclo y la paciente deberá volver a comenzar el tratamiento a partir de una dosis inicial más alta que la utilizada en el ciclo abandonado.

Al momento de obtenerse una respuesta óptima, se administrará una inyección individual de 5 000 a 10 000 UI de hCG (gonadotropina coriónica humana) 1 día después de la última inyección de MENOPUR. Se le recomienda a la paciente que tenga relaciones sexuales el día de la administración de la hCG y el día siguiente. De manera alternativa, puede realizarse la inseminación intrauterina (IUI). Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG (ver sección 4.4); asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Mujeres bajo hiperestimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos para técnicas de reproducción asistida (ART):

En un protocolo donde se utiliza la regulación descendente con agonistas de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse aproximadamente 2 semanas después del inicio del tratamiento con el agonista. En un protocolo utilizando regulación descendente con un antagonista de la GnRH, el tratamiento con MENOPUR debe iniciarse en el día 2 o 3 del ciclo menstrual. La dosis inicial recomendada para MENOPUR es de 150 - 225 UI al día, durante al menos los primeros 5 días de tratamiento. Basándose en el monitoreo clínico (incluyendo ecografía ovárica sola o combinada con la medición de los niveles de estradiol) deben ajustarse las dosis según la respuesta individual de cada paciente y cada ajuste no debe exceder las 150 UI. La dosis diaria máxima no debe ser mayor a las 450 UI y, en la mayoría de los casos, no se recomienda la administración durante más de 20 días.

Cuando se ha logrado obtener un buen número de folículos de tamaño apropiado, se debe administrar una inyección de 10 000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como preparación para la recuperación de oocitos. Después de la administración de hCG la paciente debe ser estrechamente monitoreada durante al menos 2 semanas. Si se obtuviera una respuesta excesiva a MENOPUR, el tratamiento debe ser discontinuado y no debe administrarse la hCG (ver sección 4.4); asimismo, la paciente deberá utilizar un método contraceptivo de barrera o deberá abstenerse de tener relaciones sexuales hasta que se haya iniciado el siguiente sangrado menstrual.

Población pediátrica

En la población pediátrica no existe un uso relevante de MENOPUR.

Método de administración

MENOPUR 1200 UI está diseñado para inyectarse por vía subcutánea (S.C.) luego de su reconstitución con el solvente provisto debido a que la jeringa provista únicamente es para administración S.C.

El polvo debe reconstituirse previo a usarse. La solución reconstituida es para inyecciones múltiples y puede usarse hasta por 28 días.

General

Evitar la agitación vigorosa. La solución no debe ser utilizada si tuviese partículas o si no fuera límpida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión v. 20170911v_2 allegado mediante radicado No. 20201015449
- Información para prescribir v.CCDS2012-07 versión 05 allegado mediante radicado No. 20201015449

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

3.6.7. NEURONOX® 50U

Expediente : 20049561
Radicado : 20191020865 / 20191027894 / 20191181779
Fecha : 17/09/2019
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 50U de Toxina de Clostridium botulinum tipo A (Cepa hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular para las siguientes patologías:

- Oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticolis espasmódica.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Urología: Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- Bruxismo temporo - maxilar
- Proctología: Fisura anal.
- Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica.

Contraindicaciones:

Neuronox® está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes, en presencia de miastenia gravis o síndrome de Lambert-Eaton, en presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s).

Neuronox® en el tratamiento de la hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en: Pacientes con infección del tracto urinario y en pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con auto-cateterización intermitente (CIC).

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos (butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretones en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasma o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefaroespasma que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relatadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestaños a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasma; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasma, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relatadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), in amación local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.

Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210), 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la Toxina Botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo, relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomicina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:



General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos 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, Neuronox® 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 cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, 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 Neuronox® 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, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) 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, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, 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 útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® 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. El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que 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 transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, 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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio. En general, la dosis acumulativa de Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

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

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días 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 Neuronox® 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 Neuronox® 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 de toxina botulínica tipo A 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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® 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 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 Neuronox®. 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 de toxina botulínica tipo A 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 de toxina botulínica tipo A 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 Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps 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)	4.0	2 sitios
Gastrocnemious medial	2.0	1 -2 sitios
Lateral	2.0	1 -2 sitios

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 Neuronox® 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 de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis recomendada Dosificación 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

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, 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 de tratamiento con toxina botulínica tipo A, 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 de toxina botulínica 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) de toxina botulínica tipo A, 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 Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® 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.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis Total; Número de
Bíceps 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 – 60 U; 1 -2 sitios
Flexor radial del carpo	10 – 50 U; 1 -2 sitios
Flexor ulnar del carpo	20 U; 1 -2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1 -2 sitios

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 Neuronox® 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 tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroides, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoides 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 Neuronox® 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 cricoaritenoides 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 Neuronox® 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 Neuronox®. 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 cricotiroides —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 Neuronox® y 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. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

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

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

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

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

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante 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 de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio 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 Neuronox® 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 (ver figura 1). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.



Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

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 Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® 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 añadiendo 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 Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® 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. 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 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

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 estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IMA
Corrugador b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontalb	20 unidades (4 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos para espinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)
Trapeciob	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	15 5 unidades a 195 unidades

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

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® 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 n 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. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

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

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 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. (Ver figura 3)

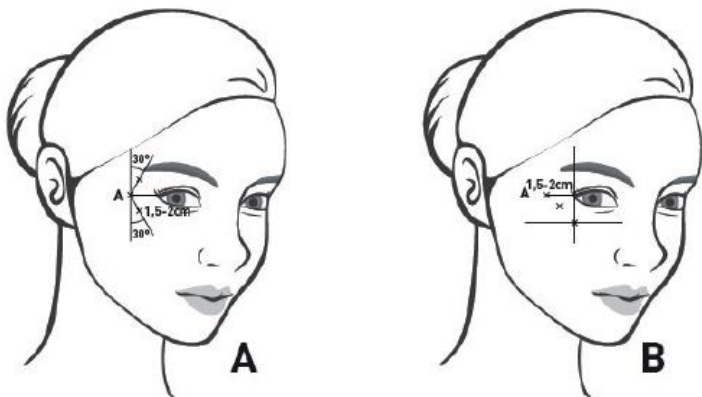


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

Todas las indicaciones:

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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. 2019007626 emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.5, 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 allegado mediante radicado No. 20191020865

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 50U de Toxina de Clostridium botulinum tipo A (Cepa hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hiperactividad muscular para las siguientes patologías:

- **Oftalmología:** blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- **Neurología:** Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticolis espasmódica.
- **Urología:** Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- **Otorrinolaringología:** Temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Traumatología/ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- Bruxismo temporo - maxilar
- Proctología: Fisura anal.
- Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica **severa que no ha respondido a la terapia convencional.**

Contraindicaciones:

Neuronox® 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).

Neuronox® en el tratamiento de la 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).

Pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert.

Precauciones y advertencias:

Como el ingrediente activo del Neuronox® es la Toxina Botulínica Tipo A de Clostridium botulinum (neurotoxina derivada del Clostridium botulinum), la dosis y la frecuencia de administración recomendadas deben observarse con total precaución.

La seguridad y el uso efectivo de Neuronox® depende del correcto almacenamiento del producto, de la selección de una correcta dosis, y de la ejecución de técnicas apropiadas de reconstitución y aplicación de técnicas de administración.

Los médicos que administren Neuronox® deben conocer la anatomía neuromuscular del área involucrada, así como las alteraciones anatómicas causadas por procedimientos quirúrgicos previos. Deben evitarse las inyecciones de Neuronox® en estructuras anatómicas vulnerables.

Se requiere el conocimiento de las técnicas electromiográficas estándares para la administración del Neuronox®. No deben excederse ni la dosis ni la frecuencia de administración recomendadas para Neuronox®.

Debe tenerse precaución cuando Neuronox® se utiliza en presencia de inflamación en el sitio de inyección propuesto o cuando existe debilidad o atrofia excesiva en el músculo objetivo.

Como se espera con cualquier procedimiento que involucra inyecciones, se han reportado eventos de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematoma asociado con la inyección de toxina botulínica, incluyendo Neuronox®. Igualmente, el dolor y/o la ansiedad asociados con la aguja han resultado en respuesta vasovagal, incluyendo hipotensión sintomática temporal y síncope.

El Neuronox® debe ser administrado cuidadosamente en pacientes que estén bajo tratamiento con relajantes musculares (espectinomicina HCl, baclofeno, etc.), aminoglicósidos (sulfato de gentamicina, sulfato de neomicina, etc.), antibióticos polipéptidos (sulfato de polimixina B, etc.), antibióticos a base de tetraciclina, antibióticos a base de lincomicina (lincosamidas), agentes anticolinérgicos

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(butilbromuro de escopolamina, trihexifenidilo HCl, etc.), benzodiacepinas y medicamentos similares (diazepam, etizolam, etc.), medicamentos a base de benzamida (triapida HCl, sulpirida, etc.). Se puede aumentar la relajación muscular o se puede aumentar el riesgo de disfagia.

En algunos casos, se puede observar el efecto de la toxina botulínica, incluyendo Neuronox®, más allá del sitio de inyección. Se han reportado síntomas consistentes con el mecanismo de acción de la toxina botulínica, algunas horas o semanas posteriores a la inyección, incluyendo: astenia, debilidad muscular general, diplopía, ptosis, disfagia, disartria, debilidad facial, dificultad para hablar y deglutir, constipación, incontinencia urinaria, neumonía por aspiración y dificultad respiratoria. Estas reacciones pueden ser factores que atenten contra la vida, aunque también pueden ocurrir en pacientes con enfermedades de base y co-morbilidades que pudieran hacerlos susceptibles a sufrir dichos síntomas y en pacientes tratados contra la espasticidad y otras condiciones, a los que se les han administrado altas dosis. Los pacientes (o sus cuidadores) deben ser advertidos de que deben buscar ayuda médica inmediata, en caso de presentarse alguna alteración en la deglución, el habla, la respiración o alguna otra condición asociada al uso de Neuronox®.

Eventos adversos serios, incluyendo resultados fatales, fueron reportados en pacientes que utilizaron otras toxinas botulínicas, cuando se inyectaron directamente en las glándulas salivares, región orofaríngea, esófago y estómago. No se han establecido la seguridad y eficacia para las indicaciones relacionadas con estos sitios de inyección. Algunos pacientes mostraron disfagia preexistente o debilidad significativa. El neumotórax asociado al proceso de inyección fue reportado luego de la administración de toxina botulínica cerca al tórax. Debe tenerse precaución cuando el Neuronox® es inyectado cerca a los pulmones, especialmente en los ápices. No se han comprobado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical idiopática en niños menores de 12 años. No se han evaluado aún, ni la seguridad ni la eficacia de Neuronox® para el tratamiento de hiperhidrosis primaria de axila en niños menores de 18 años.

La disminución del parpadeo, luego de la inyección de toxina botulínica en el músculo orbicular, puede resultar en exposición de la córnea, defecto epitelial persistente y úlceras de la córnea, especialmente en pacientes con desórdenes del nervio craneal VII. Se debe realizar un examen meticuloso de la sensación de la córnea en ojos con cirugías previas; la inyección en el área del párpado inferior no debe aplicarse para evitar ectropión; y debe administrarse un tratamiento efectivo para cualquier defecto epitelial, incluyendo gotas para protección ocular, ungüentos, lentes de contacto, geles o cobertura del ojo con gasa u otros medios. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica, se debe tener precaución durante el tratamiento a pacientes con riesgo de glaucoma por el cierre angular, incluyendo pacientes con ángulos anatómicamente estrechos.

El tratamiento con toxina botulínica, no es eficaz para el estrabismo paralítico crónico, excepto para reducir la contractura del antagonista en conjunto con la reparación quirúrgica. Además, todavía existen dudas con la eficacia de la terapia con la toxina botulínica en desviaciones de más de 50 dioptrías de prisma, en estrabismo restrictivo, en el síndrome de Duane con debilidad del recto lateral y en el estrabismo secundario, causado por excesiva resección quirúrgica del antagonista. Es posible que se requieran varias inyecciones a lo largo del tiempo, para incrementar la eficacia. Durante la administración de otra toxina botulínica para el tratamiento del estrabismo, se presentaron varios casos de hemorragia retrobulbar, comprometiendo la circulación retinal, debido a la penetración de la aguja en la órbita. También se ha presentado la penetración del globo ocular con agujas. Es necesario realizar una oftalmoscopia, para poder diagnosticar apropiadamente esta condición. Luego de inducir la parálisis en los músculos extraoculares, se puede presentar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cubriendo el ojo afectado.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En raras ocasiones, se han reportado reacciones serias y/o inmediatas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero, pero se han reportado algunas otras manifestaciones de hipersensibilidad como sarpullido, edema de tejidos blandos y disnea, luego del uso de toxina botulínica, ya sea como medicamento único o en combinación con productos asociados a reacciones similares. En caso de una reacción similar, no se deben aplicar inyecciones adicionales y debe implementarse inmediatamente una terapia médica apropiada. Se reportó un caso fatal de anafilaxia asociado a la inyección de toxina botulínica diluida inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. No se ha determinado la causalidad de la toxina botulínica, de la lidocaína o de ambos.

Las personas con enfermedades neuropáticas del sistema nervioso periférico (como la esclerosis lateral amiotrófica o la neuropatía motora) o trastornos de las uniones neuromusculares (como la miastenia gravis o el síndrome de Lambert-Eaton), pueden estar en mayor riesgo de experimentar efectos sistémicos clínicamente significativos, incluyendo disfagia grave y compromiso respiratorio, por dosis típicas de toxina botulínica. La literatura médica publicada sobre inyección de otras toxinas botulínicas indica muy pocos casos de administración de toxina botulínica en pacientes con enfermedades neuromusculares conocidas o desconocidas, en las que los pacientes muestran extrema sensibilidad a los efectos sistémicos de las dosis clínicas típicas. En algunos de esos casos, la disfagia tuvo una duración de varios meses y dicha condición requirió la colocación de un tubo de alimentación gástrica. Al ser expuestos a dosis sumamente elevadas, los pacientes con trastornos neurológicos (como parálisis cerebral pediátrica o espasticidad del adulto) también pueden llegar a presentar un aumento del riesgo de efectos sistémicos clínicamente significativos.

La disfagia es un evento adverso frecuentemente reportado, luego de tratar pacientes con distonía cervical, con todos los tipos de toxinas botulínicas. Se deberá informar a los pacientes con distonía cervical sobre la posibilidad de experimentar disfagia que puede ser leve, pero podría ser grave. En esos pacientes, existen pocos reportes de casos de disfagia grave, suficientes para justificar la inserción de un tubo de alimentación gástrica. Puede que la disfagia persista por dos a tres semanas después de la inyección, pero se ha reportado una duración de hasta 5 meses después de la inyección. Existen pocos reportes de casos en los que, luego de presentarse un diagnóstico de disfagia, el paciente haya desarrollado neumonía por aspiración y finalmente muriera. Las inyecciones en el músculo elevador de la escápula pueden asociarse a un riesgo aumentado de infección de las vías aéreas y disfagia. Al mismo tiempo, la disfagia ha resultado en una menor ingestión de comida sólida y líquidos y con esto, en la pérdida de peso y deshidratación. Estos pacientes con disfagia subclínica pueden tener un mayor riesgo de sufrir disfagia severa luego de la inyección de toxina botulínica. Limitar la dosis inyectada en ambos músculos esternocleidomastoideos a menos de 100 U puede reducir la incidencia de disfagia. Se ha reportado que los pacientes con menos masa muscular en el cuello o los pacientes que reciben inyecciones bilaterales en los esternocleidomastoideos presentan mayor riesgo de disfagia. La disfagia es atribuible a la difusión localizada de la toxina a la musculatura esofágica. Se deberá aconsejar a los pacientes o cuidadores que busquen atención médica inmediata, en caso de presentar trastornos de la deglución, del habla o de tipo respiratorio.

Han existido muy pocos informes de eventos adversos que afecten el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia y ataque cardíaco; algunos de ellos con consecuencias fatales. Algunos de estos pacientes muestran un riesgo cardíaco preexistente o enfermedad cardiovascular. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no ha sido establecida. Debe tenerse precaución cuando se administre el producto a pacientes con alguna enfermedad cardiovascular preexistente.

En pacientes con compromiso de la función respiratoria y que han sido tratados con otra toxina botulínica para la espasticidad de miembros superiores, se presentaron informes de disminución de la función pulmonar e infección del tracto respiratorio

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



superior y bronquitis. En pacientes con hiperactividad del detrusor, asociada con alguna condición neurológica tratada con toxina botulínica, se reportó una disminución de la función pulmonar.

Se han reportado crisis convulsivas nuevas o recurrentes, generalmente en pacientes susceptibles a presentar esta clase de eventos, aunque su relación exacta con la inyección de toxina botulínica sigue siendo desconocida.

El uso de toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad focal solamente ha sido estudiado en asociación con los regímenes de atención usuales y no pretende reemplazar dichas opciones de tratamiento. La toxina botulínica probablemente no es eficiente para mejorar el rango de movimiento de articulaciones con una contractura fija. La toxina botulínica no debe ser usada para el tratamiento de la espasticidad focal en extremidades inferiores o en pacientes luego de un ataque cerebrovascular, si no se espera que la reducción del tono muscular mejore la función (marcha) o los síntomas (alivio del dolor). Se debe tener precaución cuando se use la toxina botulínica para el tratamiento de pacientes con espasticidad causada por un ataque cerebrovascular, ya que existe un mayor riesgo de caída. El tratamiento con toxina botulínica debe ser iniciado en pacientes ancianos con antecedentes de ataque cerebrovascular y co-morbilidades significativas, solamente cuando se espere que los beneficios superen los posibles riesgos. En raras ocasiones, se han presentado reportes espontáneos de muerte, ocasionalmente asociados a neumonía por aspiración, en niños con parálisis cerebral severa, luego de un tratamiento con toxina botulínica. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes pediátricos con debilidad neurológica significativa, disfagia o historia reciente de neumonía por aspiración o enfermedad pulmonar.

En pacientes con distonía espasmódica, que deban ser sometidos a cirugía electiva con anestesia general, debe evitarse el tratamiento con toxina botulínica, dado que dicha toxina relaja las cuerdas vocales e incrementa potencialmente, el riesgo de aspiración perioperatoria. Se recomienda que este procedimiento lo realicen médicos experimentados y en instalaciones debidamente preparadas para el manejo de posibles complicaciones.

En pacientes con hiperhidrosis primaria de axila, se deben evaluar posibles causas de hiperhidrosis secundaria, con el fin de evitar el tratamiento sintomático sin haber hecho un diagnóstico exacto o haber sido tratada la causa subyacente.

En pacientes con hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, tratados con toxina botulínica, se deben tomar todas las precauciones para realizar una cistoscopia. A los pacientes sin cateterismo, se les debe evaluar la orina residual luego de hacer micción, dos semanas después del tratamiento y en forma periódica de ahí en adelante, hasta alcanzar 12 semanas. A los pacientes se les debe indicar que consulten al médico, en caso de presentar dificultades urinarias, ya que pueden necesitar cateterismo. Debido al riesgo de retención urinaria, solamente deben ser considerados para el tratamiento, los pacientes que estén dispuestos o sean aptos para iniciar la cateterización post-tratamiento, en caso de ser necesario. Los pacientes con hiperactividad neurogénica del músculo detrusor pueden presentar disreflexia autonómica asociada al procedimiento y esta condición puede requerir terapia médica inmediata.

Debe tenerse precaución cuando se utilice toxina botulínica en pacientes con inflamación en el sitio de inyección, asimetría facial pronunciada, ptosis, dermatocalasis excesiva, cicatrices dérmicas profundas, piel sebácea gruesa o imposibilidad de disminuir significativamente las líneas glabellares, con estiramiento físico.

A pesar de que los factores que predisponen la formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina botulínica no han sido bien caracterizados, se sabe que dichos factores pueden reducir la efectividad del tratamiento con Neuronox®, inhibiendo la actividad biológica de la toxina. La posibilidad de formación de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticuerpos puede ser minimizada inyectando las menores dosis efectivas, debidamente administradas con el intervalo más alto posible, entre una inyección y otra.

Neuronox® contiene albúmina sérica humana, un derivado de la sangre o el suero humano. La transmisión de enfermedades infecciosas por medio de agentes infecciosos no debe ser excluida totalmente; sin embargo, y teniendo en cuenta la apropiada selección del donante y el proceso de manufactura del producto, existe un riesgo extremadamente bajo de transmisión de enfermedades virales.

Reacciones adversas:

En general, las reacciones adversas se observan durante la primera semana luego de la inyección. A pesar de que son reacciones generalmente temporales, pueden durar varios meses (o incluso más tiempo).

El dolor relacionado con la aguja, trastornos del sistema nervioso, paresia facial, trastornos oculares, ptosis del párpado, ansiedad, pueden resultar en respuestas vasovagales (incluyendo, por ejemplo, síncope, hipotensión), que pueden requerir tratamiento médico adecuado.

Tanto el dolor local, como la infección, inflamación, sensibilidad, hinchazón, eritema, y/o sangrado/moretones en el sitio de aplicación o en los músculos adyacentes, pueden estar asociados con la inyección. La debilidad local del músculo(s) inyectado(s) representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica. Sin embargo, la debilidad de los músculos cercanos también puede ocurrir debido a la distribución/difusión de la toxina. Cuando se inyecta en pacientes con blefaroespasma o distonía cervical, algunos músculos distantes del sitio de inyección pueden mostrar un incremento en el jitter electrofisiológico (variación rápida en la forma de una onda), que no está asociado con debilidad clínica u otros tipos de anomalías electrofisiológicas.

Se han conocido reportes espontáneos de muerte, algunas veces asociada a disfagia, neumonía u otro tipo de debilidad significativa o anafilaxis, posterior al tratamiento con toxina botulínica.

También ha habido informes aislados de alteraciones que afectan el sistema cardiovascular, incluyendo arritmia e infarto de miocardio, algunos con resultados fatales. La relación exacta de estos eventos con la inyección de toxina botulínica no se ha establecido.

Los siguientes eventos han sido reportados con otras toxinas botulínicas, pero se desconoce la relación causal con la inyección de la toxina botulínica: Rash cutáneo (incluyendo eritema multiforme, urticaria y erupción psoriasiforme), prurito y reacciones alérgicas.

En pacientes con estrabismo, los músculos extraoculares cercanos al sitio de la inyección de toxina botulínica pueden verse afectados, causando ptosis palpebral o la desviación vertical, especialmente cuando se administra una dosis alta. La tasa de incidencia de eventos adversos cuando 2058 pacientes adultos fueron tratados con otro producto de toxina botulínica para el estrabismo horizontal con 3650 inyecciones fue de 15.7% para ptosis palpebral y 16.9% para desviación vertical.

Al inducir la parálisis en uno o más músculos extraoculares, se puede desarrollar desorientación espacial, visión doble o desequilibrio postural. Estos síntomas pueden mejorar cuando se cubre el ojo afectado.

La tasa de incidencia de ptosis palpebral fue de 0.9% para la inyección en el músculo recto inferior y de 37.7% en el músculo recto superior. La tasa de incidencia de eventos adversos, ampliada por 6 meses después de administrarle una serie de 5.587 inyecciones a 3.104 pacientes en el músculo horizontal, es de 0.3% para ptosis



palpebral y 2.1% para desviación vertical de párpado de más de dos dioptrías prismáticas.

De esos pacientes, 9 casos desarrollaron perforación de la esclerótica debido al proceso de inyección en sí. Uno de los casos desarrolló hemorragia vítrea, con mejoría posterior. No hubo casos de desprendimiento de retina o pérdida de la visión. Hubo 16 casos de hemorragia retrobulbar después de 5 minutos, la cuenca del ojo se descomprimió con el fin de recuperar la circulación de la retina. No hubo pérdida de la visión debido a la hemorragia del párpado posterior.

Un cambio en la pupila, asociado al daño en el ganglio ciliar, ocurrió en 5 casos. Se informó de un caso de isquemia del segmento anterior después de administrar otro producto de toxina botulínica en el músculo recto para tratar la esotropía (Síndrome de Adie).

En un estudio de pacientes con blefarospasmo que recibieron una dosis promedio por ojo de 33 U (inyectado en 3 a 5 lugares) de otras inyecciones de toxina botulínica, las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas relacionadas al tratamiento fueron: ptosis (20.8%), queratitis punteada superficial (6.3%) y sequedad ocular (6.3%). Todos esos eventos fueron de leves a moderados excepto en un caso de ptosis que fue considerado como grave.

Otros eventos relatados en estudios clínicos anteriores con otras inyecciones de toxina botulínica, en orden decreciente de incidencia incluyen: irritación, lagrimeo, lagofthalmos, fotofobia, ectropion, queratitis, diplopía y entropion, erupción cutánea difusa e hinchazón local de la piel del párpado durante varios días después de la inyección en el párpado. En dos casos de alteraciones del nervio VII (un caso de ojo afáquico), el número reducido de pestañeo a partir de otras inyecciones de toxina botulínica en el músculo orbicular llevó a exposición corneana grave, defecto epitelial persistente y úlceras corneanas. Ocurrió perforación en el ojo afáquico y requirió un injerto de córnea.

Hubo un informe de glaucoma agudo de ángulo cerrado un día después de haberse administrado una inyección de toxina botulínica, debido a blefaroespasmo; la recuperación se presentó cuatro meses después al ser sometido a iridectomía con láser y trabeculectomía. Después del tratamiento del blefaroespasmo, también se reportaron parálisis facial focal, síncope y empeoramiento de la miastenia gravis. Fueron relacionadas con frecuencia, anopia o conjuntivitis, que exigieron medidas apropiadas. En 660 pacientes a los que se les administró otra toxina botulínica (durante 6 años, en Corea), un total de 41 pacientes (6.2%) presentó reacciones adversas. Las reacciones adversas incluyeron ptosis en 17 pacientes (2.6%), inyección local en 5 pacientes (0.8%), dificultades lagrimales en 3 pacientes (0.5%), irritación bulbar en 3 pacientes (0.5%), lagofthalmos en 3 pacientes (0.5%), debilidad muscular en 3 pacientes (0.5%) y sequedad ocular en 3 pacientes. Las reacciones adversas con causalidad incierta incluyeron: contracción en el lugar de la inyección en 2 pacientes (0.3%), hipertonía en 2 pacientes (0.3%), congestión conjuntival en 2 pacientes (0.3%) y dolor ocular en 1 paciente (0.2%).

Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia con otras inyecciones de toxina botulínica para el tratamiento de la tortícolis espasmódica, incluyeron: Disfagia, dolor y sensibilidad en los sitios de inyección, debilidad local, debilidad sintomática general y enrojecimiento. También se reportó cansancio en los pacientes tratados con placebo.

La disfagia y la debilidad local pueden ser atribuidas a una extensión farmacológica de la toxina botulínica causada por la distribución de la toxina en los músculos inyectados. Considerando que las reacciones adversas asociadas a la dosis se observan con mayor frecuencia en pacientes mujeres, la masa corporal debe tenerse en cuenta cuando se seleccione la dosis apropiada. Otros eventos adversos incluyeron: náusea, mareo, dolor de cabeza, entumecimiento, rigidez y heridas.



Fueron realizadas pruebas de seguridad de uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la deformidad dinámica en pie equino debido a espasticidad en pacientes con parálisis cerebral pediátrica. De acuerdo a lo esperado en cualquier procedimiento de inyección intramuscular, el dolor localizado fue asociado a la inyección aplicada a los pacientes. En un ensayo clínico llevado a cabo en Corea, 60 pacientes quienes recibieron Neuronox® mostraron reacciones adversas frecuentes (>1%) como: nasofaringitis (5%), infección respiratoria superior (1.67%), pirexia (3.3%), alteración de la marcha (1.67%), constipación (1.67%), dolor en la extremidad (1.67%), alteración del tejido musculoesquelético o conectivo (1.67%), convulsión febril (1.67%), constipación (1.67%), fractura de extremidad inferior (1.67%). Adicionalmente, las reacciones adversas frecuentes (>1%) también aparecieron en 59 pacientes a quienes se administró el medicamento referencia, así: nasofaringitis (5.08%), infección por Hemophilus (1.69%), neumonía (1.69%), pirexia (5.08%), astenia (1.69%), contractura articular (1.69%), debilidad muscular (1.69%), cefalea (1.69%), conjuntivitis (1.69%), anemia (1.69%), discrepancia en la longitud de la extremidad (1.69%). Estas reacciones pueden presentarse dependiendo de las características de los pacientes. En la literatura sobre otros productos de toxina botulínica, se reportan reacciones adversas similares.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, paralelo, se evaluó la eficacia y seguridad de Neuronox® para el tratamiento de las arrugas glabellares en pacientes de 18 a 65 años de edad (n=313), de los cuales 156 fueron tratados con Neuronox® (grupo intervención) y 157 con Botox® (grupo control). Se reportaron eventos adversos en el 26.92% de los pacientes del grupo intervención y en 22.29% del grupo control. Se reportó ptosis palpebral en 3.21% (5/156) de los pacientes del grupo intervención y 1.91% (3/157) del grupo control. Los 8 casos de ptosis palpebral reportados en ambos grupos, fueron leves y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 1% de los pacientes del grupo intervención, en orden de mayor a menor incidencia, es la siguiente: Nasofaringitis (4.49%), ptosis palpebral (3.21%), cefalea (1.92%), hiperglicemia (1.28%), esguince (1.28%), piuria (1.28%), enfermedad de los párpados (1.28%). La mayoría de estos eventos adversos fueron leves a moderados y temporales.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se evaluó la seguridad de Neuronox® (n=98) comparado con Botox® (n=98) en el tratamiento de la espasticidad de miembro superior relacionada con ataque cerebrovascular. Se reportaron 174 eventos adversos en 39 pacientes (93 eventos) del grupo Neuronox® y 41 pacientes (81 eventos) del grupo Botox® (p=0.7713). Estos eventos fueron, en general, leves a moderados y temporales. La lista de eventos adversos reportados en más del 2% de los pacientes del grupo Neuronox®, en orden de mayor a menor frecuencia, es: Nasofaringitis (4.08%), dolor en la extremidad (4.08%), tos (4.08%), diarrea (3.06%), vomito (3.06%), dolor de espalda (3.06%), edema periférico (3.06%), distensión abdominal (2.04%), dispepsia (2.04%), náusea (2.04%), infección respiratoria superior (2.04%), dolor musculoesquelético (2.04%), hematoma en el sitio de inyección (2.04%), pirexia (2.04%), y colecistitis aguda (2.04%).

Se ha realizado vigilancia postcomercialización y estudios fase IV en 641 pacientes con blefaroespasma esencial benigno durante 6 años en Corea. Se reportó que la tasa de reacciones adversas fue de 12.5 % (80/641, 116 casos), en donde 7,8 % (50/641, 57 casos) no pueden ser excluidos por la causalidad con el fármaco. Se informó ptosis palpebral en 3,9% (25/641, 25 casos). Otros eventos adversos relacionados con el tratamiento reportados con una frecuencia menor o igual a 1% fueron los siguientes: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (4 casos), rash (3 casos), comezón, parestesia, secreción lacrimal anormal, dolor ocular (2 casos), úlcera corneal, diplopía, arritmia, hinchazón periorbital, parálisis del nervio oculomotor, cefalea, parálisis, mareo y púrpura (1 caso). La tasa de eventos adversos serios fue de 0.5% (3/641, 5 casos); Estenosis espinal (2 casos), melosalgia (1 caso), infarto de miocardio (1 caso), arritmia (1 caso). La tasa de eventos adversos inesperados fue de 1.7% (11/641), pero no hubo eventos adversos inesperados serios. Se reportaron así: Hinchazón facial (6 casos), anormalidad ocular (2 casos), cefalea, parestesia, mareo (1 caso).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En una encuesta post-comercialización que incluyó 210 pacientes con deformidad en pie equino debida a parálisis cerebral, en Corea, se reportó que la tasa de eventos adversos fue de 21.4% (45/210, 84 casos). Entre ellos, la tasa de eventos adversos que no podría ser excluida por la causalidad fue de 1.4 % (3/210, 3 casos) y la tasa de inflamación en el sitio de la inyección fue de 1% (2/210, 2 casos). La frecuencia de mialgia fue $\leq 1\%$. La tasa de eventos adversos serios fue de 1.4% (3/210, 3 casos) e incluyó 2 casos de neumonía y un caso de infección del tracto urinario. Sin embargo, no se reportaron reacciones adversas serias no esperadas.

Interacciones:

El efecto de la Toxina Botulínica puede ser potenciado con antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieren en la transmisión neuromuscular (por ejemplo, relajantes musculares, tipo tubocurarina). El uso concomitante de Neuronox® con aminoglicósidos o espectinomina, está contraindicado. En pacientes tratados con Neuronox®, deben utilizarse con precaución polimixinas, tetraciclinas y lincomicinas.

Se desconoce el efecto de la administración de varios serotipos de neurotoxina botulínica en forma simultánea o dentro de un periodo de varios meses. La administración de Neuronox® puede empeorar la debilidad neuromuscular excesiva.

Vía de administración: Intramuscular, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

General:

Neuronox® debe ser administrado solo por médicos 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, Neuronox® 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 cada toxina botulínica tipo A. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de Neuronox® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de Neuronox®, 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 Neuronox® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral; en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, distonía cervical, estrabismo o disfonía espasmódica ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de hiperhidrosis, espasticidad de las extremidades superiores e inferiores (tobillo) 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, la toxina botulínica tipo A reconstituida, ha sido inyectada utilizando una aguja estéril calibre 25 a 30, 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 útil. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada. Se recomienda que Neuronox® 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. El evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior puede reducir la incidencia de ptosis del párpado. El evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) puede que 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 transcurrido este tiempo los cuales, el procedimiento puede repetirse, 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 Neuronox® para el tratamiento del blefaroespasma no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:

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

Estrabismo:

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

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

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial. Las dosis iniciales de Neuronox® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados uno a dos días 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 Neuronox® 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 Neuronox® 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 de toxina botulínica tipo A 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 en niños de ≥ 2 años de edad:

Antes de la inyección de Neuronox® 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 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 Neuronox®. 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 de toxina botulínica tipo A 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 de toxina

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

botulínica tipo A 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 Neuronox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg músculo	Número de inyecciones por músculo
Bíceps 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)	4.0	2 sitios
Gastrocnemius	2.0	1 -2 sitios
Lateral	2.0	1 -2 sitios

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 Neuronox® 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 de toxina botulínica tipo A para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):

Músculo	Dosis recomendada Dosificación 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

En estudios clínicos controlados y abiertos y en estudios no controlados, se administraron dosis de toxina botulínica tipo A, 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 de tratamiento con toxina botulínica tipo A, 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 de toxina botulínica 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) de toxina botulínica tipo A, 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 Neuronox® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores (tobillo) asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo en adultos es de 300 U, distribuidas en 3 músculos. Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Neuronox® 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.

Dosificación de Neuronox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis Total; Número de
Bíceps 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

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 tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de Neuronox® 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 cricotiroides. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroides, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenideo 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 Neuronox® 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 cricoaritenideo 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 Neuronox® 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 Neuronox®. 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 cricotiroides —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 Neuronox® y 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. Neuronox® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.



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

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

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

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

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anticoagulante 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 de 100 Unidades de Neuronox®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina.

Neuronox® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio 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 Neuronox® 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 (ver figura 1). 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 con toxina botulínica tipo A, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.



Figura 1. Sitios de inyección de Neuronox® en la vejiga

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 Neuronox®.

Reconstituya un vial de 200 U de Neuronox® 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 añadiendo 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 Neuronox® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Neuronox® 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. 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 con toxina botulínica tipo A, fue de 256-295 días o 36-42 semanas), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 estéril calibre 30, de 0.5 pulgadas, en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio.

Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Dosis de Neuronox® por músculo en migraña crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección)
Corrugador b	10 unidades (2 sitios)
Prócer	5 unidades (1 sitio)
Frontalb	20 unidades (4 sitios)
Temporalb	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Occipital b	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Grupo de músculos para espinales cervicalesb	20 unidades (4 sitios)
Trapecio b	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	15 5 unidades a 195 unidades

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

b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Líneas faciales hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Neuronox® 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. (Ver figura 2)



Figura 2. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de arrugas glabellares

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

Líneas laterales del canto (patas de gallo): Neuronox® reconstituido (50 U/1.25 mL o 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. (Ver figura 3)

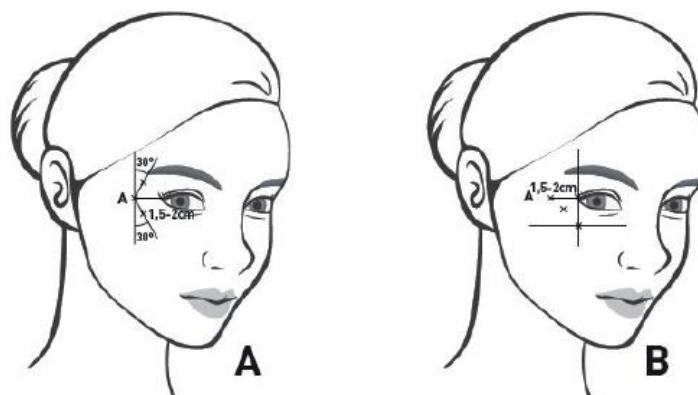


Figura 3. Sitios de inyección de Neuronox® para el tratamiento de las líneas del canto lateral

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

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150; 11.3.14.0.N10

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20191020865 en cuanto a las indicaciones y contraindicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos (PGR) versión 1,3 del producto Neuronox® 50U.

3.6.8. BENEFIX® 500 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19904609
Radicado : 20191184541
Fecha : 20/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX[®], se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX[®] y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix[®] para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix[®] deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX[®] solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX[®] mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX[®] mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX[®] frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de Reacciones Adversas.				
Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{a,p} ; trombosis venosa profunda ^a ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ⁱ ; dolor en el sitio de infusión ⁱ	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{a,q}
^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis ^b incluyendo tos productiva ^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación ^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo ^e incluyendo disminución de la presión arterial ^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia ^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular ^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión ^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión ^k incluyendo celulitis ^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa ^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico. ^o RAM identificado en postcomercialización ^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFIX[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central ^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.				

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX[®], ver secciones 4.2 y 4.4

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix[®] (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix[®] sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Interacciones:
No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Dosis.
El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	x	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	x	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.
En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI
de factor IX
requeridas

=

Peso
corporal
(kg)

X

incremento
deseado
de factor IX
(% o UI/dL)

X

1,4 (UI/kg por
UI/dL)*

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana.

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

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 solicitud 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 allegado mediante radicado No. 20191184541
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191184541

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de



calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.9. GAMMAGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 UI

Expediente : 19940369
Radicado : 20201022381
Fecha : 06/02/2020
Interesado : Instituto Grifols S.A

Composición:

Cada Jeringa precargada contiene 250 UI Inmunoglobulina Humana Antitetánica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Profilaxis en personas con heridas recientes que puedan estar contaminadas con esporas tetánicas y que no hayan sido vacunadas durante los 10 últimos años o cuya vacunación haya sido incompleta o se desconozca.
- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener. No debe mezclarse con otros medicamentos. Debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Hipersensibilidad.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

No administrar por vía intravascular (posibilidad de shock). Debe administrarse por vía intramuscular, teniendo la precaución de aspirar antes de inyectar para asegurarse de que la aguja no está en un vaso sanguíneo.

Son raras las reacciones alérgicas reales tras la inyección intramuscular de inmunoglobulina antitetánica. En caso de shock, deben seguirse las pautas de tratamiento del mismo.

Podría aparecer intolerancia a las inmunoglobulinas en aquellos casos excepcionales en que el paciente con deficiencia de IgA tiene anticuerpos contra ésta.

Los pacientes deben estar en observación al menos durante 20 minutos después de la administración del producto.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19 y otros agentes infecciosos transmisibles.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias

Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados por lo que debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. La experiencia clínica con inmunoglobulinas, particularmente en la administración de inmunoglobulina anti-D, indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

Efectos sobre la capacidad de conducción

No existe ningún indicio de que la inmunoglobulina humana antitetánica pueda afectar a la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Puede observarse dolor local y aumento de la sensibilidad en el lugar de la inyección; esto se puede prevenir, repartiendo las dosis elevadas en varias inyecciones aplicadas en diferentes regiones anatómicas.

Ocasionalmente puede aparecer fiebre, reacciones cutáneas y escalofríos. En raras ocasiones se han descrito: náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia y reacciones alérgicas o anafilácticas, incluido el shock.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos.

Si se observa cualquier otra reacción adversa, no descrita anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones e incompatibilidades

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir durante un periodo de como mínimo 6 semanas hasta 3 meses la eficacia de vacunas con virus vivos atenuados tales como: sarampión, rubéola, paperas, varicela.

Interferencias con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

Incompatibilidades

Gammaglobulina Humana Antitetánica Pasteurizada Grifols® no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Inyección intramuscular lenta.

Si se precisan dosis elevadas (≥ 5 ml), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas.

Para administrar la vacuna y la inmunoglobulina antitetánicas deben utilizarse distintas jeringas, agujas y lugares de inyección.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aparte de la limpieza o desbridamiento de la herida y de administrar la inyección i.m. de inmunoglobulina humana antitetánica, debe iniciarse simultáneamente la inmunización activa con la vacuna antitetánica administrándose ésta en una zona del cuerpo distinta a la de la inmunoglobulina de acuerdo con las siguientes instrucciones:

- Heridas menores y limpias

En personas que se sabe han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica y que han recibido la última dosis de refuerzo en los últimos 10 años, no está recomendado revacunar ni tampoco la utilización de inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, y cuando han transcurrido más de 10 años desde su último refuerzo, se recomienda una dosis de vacuna. No es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

- Heridas mayores o sucias

En personas que hayan completado su ciclo de vacunación primaria antitetánica y hayan recibido además su última dosis de refuerzo en los últimos 5 años, no es necesario revacunar; pero si han transcurrido más de 5 años desde su último refuerzo, es necesario administrar una dosis de vacuna. En ambos casos no es necesario administrar inmunoglobulina antitetánica.

En personas que no han completado su ciclo primario de vacunación antitetánica, y en las que se desconoce o es incierto su estado de inmunización, además de la dosis de vacuna, se administrará inmunoglobulina antitetánica.

La vacuna antitetánica que se utilice puede contener únicamente toxoide tetánico, o toxoide tetánico más toxoide diftérico (vacuna dT adultos). Esta última no debe administrarse en caso de heridas en individuos inmunodeprimidos.

Es recomendable que el médico determine si una herida menor es susceptible de estar contaminada, basándose en la probabilidad de que el Clostridium tetani estuviera presente en el objeto causante de la lesión.

Niños y adultos deben recibir la misma dosis.

- Profilaxis del tétanos

Se administrarán 250 UI por vía intramuscular.

Cuando se trate de heridas anfractuosas (sucias, penetrantes, con destrucción de tejido), o infectadas, si han pasado más de 24 horas desde la producción de la herida, o en adultos cuyo peso sea superior a lo normal, podrá duplicarse la dosis (500 UI).

- Tratamiento del tétanos manifestado clínicamente

Diversos estudios sugieren la utilidad de la administración de inmunoglobulina humana antitetánica en el tratamiento del tétanos manifestado clínicamente utilizando dosis únicas de 3000 a 6000 UI por vía intramuscular en combinación con otras terapias clínicas apropiadas.

Instrucciones para la correcta administración del preparado

Los productos en solución deben someterse a inspección visual de partículas y de coloración antes de su administración.

No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

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 solicitud 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 3043557 allegado mediante radicado No. 20201022381

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que 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, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.10. RECORMON SOLUCION INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL

Expediente : 19948946
Radicado : 20201024726
Fecha : 10/02/2020
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada jeringa precargada con 0.6 ml contiene 30000 UI de Epoetina beta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Recormon está indicado en:

- En tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes dializados.
- El tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no dializados.
- La prevención de la anemia de la prematuridad en recién nacidos con un peso al nacer de 750 a 1500 g y una edad de gestación inferior a 34 semanas.
- El tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedades neoplásicas no mieloides que reciben quimioterapia.
- El aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes participantes en un programa de predonación.

Su uso en esta indicación debe sopesarse con el aumento descrito del riesgo de episodios tromboembólicos. En los pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 – 8.07 mmol/L], sin ferropenia) sólo se aplicará este tratamiento si no se dispone de sistemas para la conservación de sangre o éstos son insuficientes ante una intervención de cirugía mayor programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en las mujeres o 5 unidades o más en los varones).

Contraindicaciones:

Recormon está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- hipertensión arterial mal controlada.

En la indicación “aumentar el rendimiento de la sangre autóloga”, Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Multidosis solamente:

El disolvente contiene alcohol bencílico como conservante y, por tanto, no debe administrarse a lactantes o niños de hasta 3 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas.

Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilcetonuria.

Ausencia de efecto. Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si se han descartado todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis.

Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon.

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna.

Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o un agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante.

La sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento con NeoRecormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con NeoRecormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

En los pacientes que se encuentran en un programa de predonación de sangre autóloga puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con NeoRecormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a $150 \times 10^9/l$ o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

En cuanto al uso de NeoRecormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes:

- solo deben donar los pacientes con un hematocrito $\geq 33\%$ (Hb ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg;
- el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente.

El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones.

En los pacientes que reciben tratamiento por una anemia de la prematuridad, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas.

Pruebas de laboratorio

La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían NeoRecormon, aunque no se ha determinado la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de NeoRecormon hasta que la concentración se haya corregido.

Abuso farmacológico y dependencia

El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular.

No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

NeoRecormon no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:
Ensayos clínicos

Según los resultados de ensayos clínicos en los que participaron 1725 pacientes, se prevé que aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con NeoRecormon presenten reacciones adversas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1, tabla 2 y tabla 3) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: 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 ($< 1/10\,000$).

- Pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuente, 1-10%), en particular durante la fase inicial del tratamiento con NeoRecormon, son los eventos hipertensivos, incluidos la hipertensión, la crisis hipertensiva con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores —como alteraciones del habla o trastorno de la marcha— hasta crisis tónicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente.

Pueden producirse trombosis de la derivación arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la derivación (por ejemplo: estenosis, aneurismas). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina simultáneamente con un aumento de la Hb. Además, en casos aislados se han observado aumentos transitorios de las concentraciones de potasio y fosfato en suero.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Crisis hipertensiva	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	

Trombosis de una derivación	Rara
Trombocitosis	Muy rara

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática

Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.

En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.

Los estudios clínicos han evidenciado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control (“frecuente” en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.

En la tabla siguiente se presenta la incidencia de las reacciones adversas observada en los ensayos clínicos. Se indica la diferencia existente en la frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes tratados con Recormon y los del grupo de control.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y con anemia sintomática, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Evento tromboembólico	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Pacientes participantes en un programa de predonación de sangre autóloga

Se ha señalado que los pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga muestran una frecuencia ligeramente mayor de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal con el tratamiento con NeoRecormon.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas observada en ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que se encontraban en un programa de predonación de sangre autóloga y recibieron tratamiento con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Recién nacidos prematuros

Es muy frecuente que se produzca una caída de los valores de ferritina en suero (>10%)

- Todas las indicaciones

Raramente ($\geq 1/10\,000$ a $\leq 1/1000$) pueden producirse reacciones cutáneas como erupción, prurito, urticaria o reacciones en la zona de inyección. En casos muy raros ($\leq 1/10\,000$) se han notificado reacciones anafilactoides. Sin embargo, en estudios clínicos comparativos no se ha encontrado un aumento de la incidencia de hipersensibilidad.

En casos muy raros ($\leq 1/10\,000$), sobre todo al comenzar el tratamiento, se han referido casos de síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor en las extremidades, malestar general o dolor óseo. Estas reacciones fueron de naturaleza leve o moderada y disminuyeron al cabo de un par de horas o días.

Experiencia tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia or clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: 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 ($< 1/10\,000$) y de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría de órgano, aparato o sistema	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica de la ficha técnica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Aplasia eritrocitaria pura ^{1,2}	desconocida	3
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica ²	desconocida	32

1 V. el apartado 2.4.

2 No se puede calcular la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia a partir de los datos disponibles.

Alteraciones analíticas

Las anomalías de laboratorio registradas en la farmacovigilancia tras la comercialización reflejan la experiencia obtenida en los ensayos clínicos

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacciones clínicas.

La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos.

En experimentos con animales la epoetina no aumentó la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Recormon debe ser instaurado por médicos con experiencia en las indicaciones antes citadas. Como se han registrado reacciones anafilactoides en casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica.



Solución inyectable en jeringas precargadas:

Las jeringas precargadas de Recormon están listas para el uso. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el producto es únicamente para un solo uso.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:

La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas.

En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia.

El tratamiento con Recormon consta de dos fases.

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):

La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana).

La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias.

- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):

La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales.

Con ambas vías de administración, la dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg por semana.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas.



Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales.

La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio).

El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L).

Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal dos veces mayor. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento.

El tratamiento debe mantenerse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.

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 solicitud 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 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726
- Información para prescribir versión CDS 3.0 de mayo de 2018 allegado mediante radicado No. 20201024726

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

3.6.11. FENOGEST® 225 UI

Expediente : 20075497
Radicado : 20201027632
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 225UI de Hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción médicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).



El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol $> 5.500 \text{ pg/ml}$ o $> 20.200 \text{ pmol/l}$ y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.



Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.



Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

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 solicitud 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 e información para pacientes Versión 1 allegado mediante radicado No. 20201027632
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201027632

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), revisada la versión 2.1 del PGR FENOGEST, la Sala solicita enviar informe de farmacovigilancia en Colombia y en caso de notificación negativa en el país, justificar la ausencia de reportes y proponer una mejora al sistema de farmacovigilancia incluyendo farmacovigilancia activa tipo registro, toda vez que a nivel mundial y en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

Esta propuesta de farmacovigilancia activa se debe ver reflejada en una nueva versión del PGR en la sección farmacovigilancia adicional del Plan de Farmacovigilancia.

3.6.12. FENOGEST 150 UI

Expediente : 20075495
Radicado : 20201027611
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 150UI de Hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisiarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisiarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.



Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol $> 5.500 \text{ pg/ml}$ o $> 20.200 \text{ pmol/l}$ y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.



Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

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 solicitud 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 e información para pacientes Versión 1 allegado mediante radicado No. 20201027611
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201027611

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), revisada la versión 2.1 del PGR FENOGEST, la Sala solicita enviar informe de farmacovigilancia en Colombia y en caso de notificación negativa en el país, justificar la ausencia de reportes y proponer una mejora al sistema de farmacovigilancia incluyendo farmacovigilancia activa tipo registro, toda vez que a nivel mundial y en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

Esta propuesta de farmacovigilancia activa se debe ver reflejada en una nueva versión del PGR en la sección farmacovigilancia adicional del Plan de Farmacovigilancia.

3.6.13. ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20059178
Radicado : 20191228749 / 20191251966
Fecha : 17/12/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada vial tiene 150mg de Canakinumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Ilaris (canakinumab) es un inhibidor de la interleucina 1 beta indicado para el tratamiento de los siguientes síndromes de fiebre periódica autoinflamatorios, cuando no hay respuesta adecuada al tratamiento con la terapia antiinflamatoria:

- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia d (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD)
Ilaris está indicado para el tratamiento del síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) o deficiencia de mevalonato cinasa (MKD) en adultos y en niños de 2 años en adelante.
- Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ilaris está indicado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF) en adultos y en niños de 2 años en adelante en los que la colquicina está contraindicada, no se tolera o no da lugar a una respuesta adecuada.

Ilaris también está indicado para el tratamiento de:

- Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA)

Ilaris está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA) en pacientes mayores de 2 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad confirmada a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Ilaris se asocia a una mayor incidencia de infecciones graves. Los médicos deben ser precavidos cuando administren Ilaris a pacientes con infecciones, antecedentes de infecciones recidivantes o enfermedades subyacentes que puedan predisponerlos a sufrir infecciones.

En pacientes con TRAPS, HIDS/MKD, FMF o SJIA no se debe iniciar ni continuar el tratamiento con Ilaris si presentan infecciones activas que necesiten intervención médica.

Se han notificado casos aislados de infecciones inusuales u oportunistas (como aspergilosis, micobacteriosis atípicas, herpes zóster) durante el tratamiento con Ilaris. No se puede descartar que exista una relación causal entre Ilaris y tales eventos.

No se recomienda la administración de Ilaris junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) porque ello puede aumentar el riesgo de infecciones graves.

Se desconoce si el uso de inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris, aumenta el riesgo de reactivación de la tuberculosis. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable examinar a todos los pacientes para determinar si padecen una infección tuberculosa, ya sea activa o latente. En particular en los pacientes adultos, esta evaluación incluirá una anamnesis detallada. También deberán realizarse en todos los pacientes las pruebas de cribado que correspondan, como la prueba cutánea de la tuberculina (PPD), la prueba de producción de interferón γ (IGRA) o una radiografía de tórax (pueden existir recomendaciones locales al respecto). Se debe observar estrechamente a los pacientes durante el tratamiento con Ilaris y después de él para detectar posibles signos y síntomas de tuberculosis. A todos los pacientes se les indicará que acudan al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de tuberculosis (como tos persistente, pérdida de peso o febrícula) durante el tratamiento con Ilaris. Si la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) pasa de negativa a positiva (conversión), sobre todo en el caso de pacientes de alto riesgo, debe pensarse en utilizar otros medios de cribado de la infección tuberculosa.

Tumores malignos

Se han comunicado tumores malignos en pacientes tratados con Ilaris. No se sabe cuál es el riesgo de aparición de tumores malignos que se asocia a un tratamiento contra la interleucina-1 (IL-1).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento con Ilaris. La mayoría de tales reacciones fueron leves. Aunque durante el desarrollo clínico de Ilaris en más de 2500 pacientes no se notificaron reacciones anafilactoides o anafilácticas atribuibles al tratamiento con canakinumab, no se puede descartar el riesgo de que se produzcan reacciones severas de hipersensibilidad, que no son infrecuentes tras la inyección de proteínas.

Vacunas

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con Ilaris.



Neutropenia

Se ha observado neutropenia con fármacos inhibidores de la IL-1, entre los que se encuentra Ilaris. No debe iniciarse un tratamiento con Ilaris en pacientes que presenten neutropenia. Se recomienda determinar la cifra de neutrófilos antes de comenzar el tratamiento.

Síndrome de activación macrofágica (pacientes con SJIA)

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno potencialmente mortal que puede manifestarse en pacientes aquejados de afecciones reumáticas, especialmente en los pacientes con SJIA, y debe recibir un tratamiento radical. Los médicos han de estar atentos a los síntomas de infección o de agravamiento de la SJIA, pues tales síntomas son desencadenantes conocidos del SAM. La experiencia de uso en los ensayos clínicos indica que Ilaris no aumenta la incidencia de SAM en los pacientes con SJIA, si bien no se puede sacar ninguna conclusión definitiva al respecto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 2600 sujetos han recibido Ilaris, entre ellos aproximadamente 480 niños (de entre 2 y 17 años de edad), en estudios intervencionistas llevados a cabo en pacientes con CAPS, TRAPS, HIDS/MKD, FMF, SJIA, artritis gotosa u otras enfermedades mediadas por la IL-1 β , y en voluntarios sanos.

Las reacciones adversas que se notificaron con mayor frecuencia fueron las infecciones, especialmente las infecciones de las vías respiratorias altas. La mayor parte de los eventos fueron entre leves y moderados, aunque se observaron infecciones graves. No se ha visto ningún efecto sobre la clase ni la frecuencia de las reacciones adversas con el tratamiento prolongado.

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad en los pacientes tratados con Ilaris.

Se han comunicado infecciones oportunistas en pacientes tratados con Ilaris.

Ácido úrico

En los ensayos clínicos comparativos en gota artrítica se observó un incremento transitorio de ácido úrico (0,7 mg/dl a las 12 semanas y 0,5 mg/dl a las 24 semanas) después del tratamiento con Ilaris. En otro ensayo, entre pacientes que estaban iniciando tratamiento con ULT, no se observó incremento de ácido úrico. El incremento de ácido úrico no se observó en los ensayos clínicos en la población que no tenía gota artrítica.

Triglicéridos

En los ensayos clínicos de gota artrítica con controlador activo, hubo un incremento medio en triglicéridos de 33,5 mg/dl en los pacientes tratados con Ilaris comparado con una modesta disminución de -3,1 mg/dl con acetónido de triamcinolona. La incidencia de pacientes con una elevación de triglicéridos $> 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN) fue 2,4% con Ilaris y 0,7% con acetónido de triamcinolona. Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

Un total de 169 pacientes adultos y pediátricos con TRAPS, HIDS/MKD y FMF recibieron ILARIS en un ensayo clínico pivotal de fase III que consistió en un período de selección de 12 semanas (Parte I) y un período de tratamiento aleatorizado con doble enmascaramiento y comparación con placebo de 16 semanas (Parte II). Los pacientes tratados con ILARIS recibieron 150 mg por vía subcutánea o 2 mg/kg si pesaban ≤ 40 kg. En la Tabla 1 se muestran los datos de toxicidad de ILARIS comparándolos con los de los pacientes que recibieron placebo desde el período de tratamiento de 16 semanas (Parte II). Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 **Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas
procedentes del ensayo clínico pivotal sobre síndromes de fiebre
periódica (TRAPS, HIDS/MKD, FMF)**

Reacciones adversas (COAS)	TRAPS, HIDS/MKD, FMF combinados		Frecuencia
	ILARIS N = 169 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Infección (p. ej., rino faringitis , sinusitis, infección [v írica] de las vías respiratorias altas, amigdalitis, rinitis, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección ótica , gastroenteritis, faringitis, neumonía, candidiasis vulvovaginal , etc.)	72 (42,6%)	14 (15,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Reacciones en el lugar de la inyección ¹	17 (10,1%)	2 (2,2%)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Recuento disminuido de neutrófilos (≥ Grado 2) ²	11 (6,5%)	3 (3,8%)	Frecuente
Disminución del número de plaquetas (≥ Grado 2) ³	1 (0,6%)	0 (0,0%)	Infrecuente
¹ Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.			
² Basado en 168 pacientes tratados con ILARIS y 79 pacientes que recibían placebo. Un paciente tuvo una infección de las vías respiratorias altas leve.			
³ Basado en 169 pacientes tratados con ILARIS y 80 pacientes que recibían placebo. No se asoció con hemorragia.			

Infecciones e infestaciones
Las infecciones de las vías respiratorias altas (24,9%) supusieron más de la mitad de los eventos notificados, seguidas de las infecciones óticas y las infecciones pulmonares y de las vías respiratorias bajas (4,1% respectivamente).

Pacientes pediátricos
Entre los pacientes tratados con ILARIS, había 102 pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad y la tolerabilidad de ILARIS entre los pacientes pediátricos y la población general.

Enfermedad de SJIA
En los ensayos clínicos, se administró Ilaris a un total de 324 pacientes con SJIA de entre 2 y <20 años de edad, de los que 293 tenían entre 2 y <16 años, 21 tenían entre 16 y <18 años y 10 tenían entre 18 y <20 años. La seguridad de Ilaris en comparación con el placebo se investigó en dos estudios pivotales de fase III.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.0). Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); infrecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no se puede calcular con los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos ~~pivotal~~ de pacientes con SJIA

	G2301			G2305		Categoría de frecuencia
	Parte I	Parte II				
	Ilaris N = 177 n (%)	Ilaris N = 50 n (%)	Placebo N = 50 n (%)	Ilaris N = 43 n (%)	Placebo N = 41 n (%)	
Infecciones e infestaciones						
Infección (p. ej., rino faringitis, infección [vímica] de las vías respiratorias altas, neumonía, rinitis, faringitis, amigdalitis, sinusitis, infección de las vías urinarias, gastroenteritis, virosis)	97 (54,8%)	27 (54%)	19 (38%)	13 (30,2%)	5 (12,2%)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal (parte superior del abdomen)	25 (14,1%)	8 (16%)	6 (12%)	3 (7%)	1 (2,4%)	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Reacciones en el lugar de la inyección*						
Leves	19 (10,7%)	6 (12,0%)	2 (4,0%)	0	3 (7,3%)	Muy frecuente
Moderadas	2 (1,1%)	1 (2,0%)	0	0	0	Frecuente

* Ninguna reacción en el lugar de la inyección condujo a la interrupción del estudio.

Anomalías de laboratorio (SJIA)
Hematología
Se notificaron cifras reducidas de leucocitos $\leq 0,8 \times$ límite inferior del intervalo normal de valores (LIN) en 5 pacientes (el 10,4%) del grupo de Ilaris y en 2 pacientes (el 4,0%) del grupo del placebo.

Se notificaron disminuciones transitorias de la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) de hasta por debajo de $1 \times 10^9/l$ en 3 pacientes (el 6,0%) del grupo de Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. Se apreció un caso de CAN $<0,5 \times 10^9/l$ en el grupo de Ilaris, pero ningún caso similar en el del placebo.

Se observaron reducciones leves y pasajeras ($<LIN$ y $>75 \times 10^9/l$) de la cifra de trombocitos en 3 pacientes (el 6,3%) tratados con Ilaris y en 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo.

Aminotransferasas hepáticas
ALT/AST
Se registraron elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST) $>3 \times$ límite superior del intervalo normal de valores (LSN) en 2 pacientes (el 4,1%) tratados con Ilaris y 1 paciente (el 2,0%) del grupo del placebo. En la siguiente consulta, todos los pacientes tenían valores normales.

Población geriátrica
El perfil toxicológico observado en pacientes mayores de 65 años no presenta diferencias significativas con respecto al de los pacientes más jóvenes.

Interacciones:
No se han llevado a cabo estudios formales para investigar las interacciones entre Ilaris y otros medicamentos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-1 β , pueden inhibir la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Por eso, cuando se instaura un tratamiento con un inhibidor potente de una citocina, como el canakinumab, la expresión (de las enzimas) del CYP450 puede volver a la normalidad. Ello reviste importancia clínica en el caso de los sustratos (de las enzimas) del CYP450 que tienen un estrecho margen terapéutico y cuya dosis se ajusta individualmente. Al iniciar un tratamiento con canakinumab en pacientes que estén recibiendo este tipo de medicamentos, es necesario



realizar un análisis farmacológico del efecto o de la concentración de la sustancia activa y, si procede, ajustar la dosis del medicamento de forma individual.

En los estudios clínicos, Ilaris se ha administrado con fármacos hipouricemiantes sin que se observaran problemas de toxicidad.

La administración de otro bloqueante de la IL-1 junto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) se ha asociado a una mayor incidencia de infecciones graves. No se recomienda la administración simultánea de Ilaris con inhibidores del TNF porque ello puede incrementar el riesgo de infecciones graves.

No hay datos acerca de los efectos de las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) ni de la transmisión secundaria de infecciones por dichas vacunas en pacientes tratados con Ilaris. Por consiguiente, no deben administrarse simultáneamente vacunas atenuadas con Ilaris. En la medida de lo posible, se recomienda que los pacientes pediátricos y adultos hayan finalizado todas las vacunas necesarias, de conformidad con las directrices de vacunación vigentes, antes de iniciar el tratamiento con Ilaris.

Los resultados de un estudio de adultos sanos demostraron que una dosis única de 300 mg de Ilaris no modifica la inducción ni la persistencia de las respuestas humorales (inmunoglobulínicas) tras la administración de vacunas antigripales y de vacunas antimeningocócicas a base de proteínas glucosiladas.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en SJIA

En los pacientes con SJIA que pesen $\geq 7,5$ kg, la dosis recomendada de Ilaris es de 4 mg/kg (hasta 300 mg como máximo) administrada cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Posología en el TRAPS

En los pacientes con TRAPS, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en el HIDS/MKD

En los pacientes con HIDS/MKD, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤ 40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Posología en la FMF

En los pacientes con FMF, la dosis inicial recomendada de ILARIS es la que se indica a continuación.

Adultos y niños mayores de 2 años:

- 150 mg si el paciente pesa >40 kg
- 2 mg/kg si el paciente pesa ≤40 kg

Esta dosis se administra cada cuatro semanas en forma de una única inyección por vía subcutánea.

Si 7 días después de la primera dosis no se ha obtenido una respuesta clínica satisfactoria, se puede administrar una segunda dosis de ILARIS de 150 mg o de 2 mg/kg. Si con ella se logra una respuesta completa al tratamiento, deberá mantenerse el régimen posológico intensificado de 300 mg o de 4 mg/kg cada 4 semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No se ha estudiado específicamente el uso de Ilaris en pacientes con disfunción hepática. Dado que Ilaris es una inmunoglobulina G humana, no es previsible que la disfunción hepática modifique su farmacocinética.

Pacientes pediátricos

TRAPS, HIDS/MKD y FMF

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con TRAPS, HIDS/MKD y FMF menores de 2 años de edad. Se dispone de escasos datos en pacientes con HIDS/MKD menores de 2 años

SJIA

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Ilaris en pacientes con SJIA menores de 2 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Información para prescribir versión Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749
- Declaración sucinta v6.0 Sep 2018 allegado mediante radicado No. 20191228749

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe retirar de la sección de precauciones y advertencias incluida en la declaración sucinta allegada, el siguiente texto, dado que la indicación en gota no se encuentra aprobada: “Tratamiento de la artritis gotosa: no debe administrarse durante una infección activa”

De la misma manera, la Sala considera que el interesado debe aclarar cuál es el objeto de la declaración sucinta, por cuanto la información que ésta contiene no hace mención a algunos aspectos de interés en cuanto a información farmacológica relevante.

Finalmente, la Sala considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.14. STELARA® 45 MG/0.5 ML

Expediente : 20009810
Radicado : 20201036952
Fecha : 24/02/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 45mg de Ustekinumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En adultos y pacientes pediátricos (niños y adolescentes) de 6 años de edad y mayores con psoriasis en placa, de moderada a grave, que son controlados inadecuadamente por, o intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia.
- En pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) cuando la respuesta a la terapia previa con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) no biológicos no ha sido adecuada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad severa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab. Los pacientes con psoriasis en placa pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con ustekinumab si se sospecha de una reacción al fármaco.

Infecciones

STELARA® es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de incrementar el riesgo de las infecciones y reactivar las infecciones latentes.

En estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, micóticas y virales graves en pacientes que reciben STELARA®.

STELARA® no se debe administrar en pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedente de infección recurrente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. No se debe administrar STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar tratamiento de infección tuberculosa latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar la terapia anti-tuberculosis antes de iniciar STELARA® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Se debe monitorear cercanamente a los pacientes que reciben STELARA® por signos o síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes de buscar consejo médico si ocurren signos o síntomas sugestivos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección grave, se le debe monitorear cercanamente y no se debe administrar STELARA® hasta que se resuelva la infección

Neoplasias malignas

STELARA® es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de incrementar el riesgo de neoplasia maligna. Algunos pacientes que recibieron STELARA® en estudios clínicos desarrollaron neoplasias malignas cutáneas o no cutáneas

STELARA® no se ha estudiado en pacientes con antecedente de neoplasia maligna. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA® en pacientes con antecedente de neoplasia maligna o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores a 60 años de edad, pacientes con antecedente médico de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedente de tratamiento PUVA (psoraleno y ultravioleta A), deberán ser monitoreados por la aparición de cáncer de piel no melanoma

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones de hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y angioedema. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad grave, instituir la terapia apropiada y se debe discontinuar la administración de STELARA®

Inmunizaciones

Se recomienda no administrar vacunas virales o bacterianas vivas concomitantemente con STELARA®.

No existen datos disponibles de la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que recibieron STELARA®. Se recomienda tener precaución cuando se administran algunas vacunas vivas a familiares que están en contacto con pacientes que reciben STELARA® debido al riesgo potencial que se esparzan desde los familiares en contacto y se transmitan al paciente.

Los pacientes que reciben STELARA® pueden recibir concomitantemente vacunas inactivas o no vivas.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® no suprime la respuesta humoral inmune a las vacunas antineumocócica de polisacárido o a la vacuna antitetánica

Inmunosupresión

En estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

agentes inmunosupresores y STELARA® o al momento de la transición de otros agentes biológicos.

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® en pacientes que han sido sometidos a inmunoterapia alérgica. STELARA® puede afectar la inmunoterapia alérgica. Se debe tener precaución en pacientes que reciben o han recibido inmunoterapia alérgica especialmente por anafilaxis.

General

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene goma natural seca (un derivado del látex), la cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Reacciones adversas:
En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran estar razonablemente asociados con el uso del ustekinumab basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. No se puede establecer con fiabilidad una relación causal con ustekinumab en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se conducen bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica

Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos incluyendo psoriasis y/o artritis psoriásica

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a STELARA® en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6709 pacientes (incluyendo 4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica) con una duración de exposición a STELARA® descrita en la tabla 3.

Tabla 3: Exposición prolongada a STELARA® en estudios clínicos de fase 2 y 3	
Exposición	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 año	3253 ^a
≥ 4 años	1482 ^b
≥ 5 años	838 ^b

^a Número total de pacientes en los estudios de registro incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.
^b Número de pacientes con psoriasis.

Las reacciones adversas más comunes (>5%) en períodos controlados en los estudios clínicos con STELARA® entre todas las indicaciones fueron nasofaringitis y dolor de cabeza. La mayoría fueron consideradas leves y no fue necesario discontinuar el fármaco. El perfil de seguridad general fue similar en los pacientes entre todas las indicaciones.

En la Tabla 4 se presenta un resumen de las reacciones adversas a partir de los estudios clínicos. La frecuencia de estas reacciones adversas está basada en aquellas que ocurrieron durante los periodos controlados iniciales de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se clasificaron por frecuencia, usando la siguiente convención:

- Muy común (≥ 1/10)
- Común (frecuente) (≥ 1/100, <1/10)
- Poco común (poco frecuente) (≥ 1/1000, <1/100)
- Rara (≥1/10000, <1/1000)

Tabla 4: Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Común: Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, <u>sinusitis</u> . Poco común: Celulitis, infecciones dentales, herpes zoster, infección viral del tracto respiratorio superior, infección vulvovaginal micótica.
Trastornos psiquiátricos	Poco común: Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Común: Mareo, dolor de cabeza
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común: Dolor orofaríngeo Poco común: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Común: Diarrea, náusea, vómitos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Común: Prurito Poco común: Acné
Trastornos musculoesqueléticos y del	Común: Dolor de espalda, mialgia, artralgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común: Fatiga, eritema en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección. Poco común: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, inflamación y prurito), astenia.

Infecciones

En los estudios controlados con placebo incluyendo estudios en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, las tasas de infección o infección grave fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los tratados con el placebo. En el periodo controlado con placebo de los estudios clínicos, la tasa de infección fue 1.36 y 1.34 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® y con el placebo, respectivamente. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (30 infecciones graves en 930 pacientes-año de seguimiento) y 0.03 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con el placebo (15 infecciones graves en 434 pacientes-año de seguimiento).

En los periodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos, que representan 11581 paciente-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 años; 1.1 años para estudios de enfermedad psoriásica. La tasa de infección fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA®. La tasa de infecciones graves fue 0.02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con STELARA® (199 infecciones graves en 11581 pacientes-año de seguimiento) e incluyeron neumonía, abscesos anales, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concomitantemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Neoplasias malignas

En el periodo controlado con placebo todos de los estudios clínicos, incluyendo los estudios de psoriasis y artritis psoriásica, la incidencia de neoplasias malignas, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, fue 0.11 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (1 paciente en 929 pacientes-año de seguimiento) y 0.23 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (1 paciente en 434 pacientes-año de seguimiento). La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue 0.43 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA® (4 pacientes en 929 pacientes-año de seguimiento) en comparación con 0.46 por 100 pacientes-año de seguimiento para los pacientes tratados con el placebo (2 pacientes en 433 pacientes-año de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de todos los estudios clínicos que representan 11561 pacientes-años de exposición en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue 1.0 año; 1.1 años para los estudios de enfermedad psoriásica. Las neoplasias malignas, excluyendo cánceres de piel no melanoma, fueron reportadas en 62 pacientes en 11561 pacientes-años de seguimiento (con una incidencia de 0.54 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®). La incidencia del cáncer de piel



no melanoma fue 0.49 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA®. La incidencia de neoplasias malignas reportadas en los pacientes tratados con STELARA® fue comparable a la incidencia esperada en la población general (tasa de incidencia estandarizada = 0.93 [intervalo de confianza del 95%: 0.71,1.20], ajustada por la edad, género y raza). Las neoplasias malignas más frecuentemente observadas, diferentes al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma y mama. La tasa de pacientes con cánceres de células basales frente a células escamosas (3:1) es comparable con la tasa esperada en la población general.

Reacciones de hipersensibilidad

Administración subcutánea

Durante los períodos controlados de los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica de STELARA®, se observó salpullido y urticaria cada uno en < 1% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, hasta el 12.4% de los pacientes tratados con STELARA® desarrollaron anticuerpos a ustekinumab. Los pacientes positivos para los anticuerpos a ustekinumab tendieron a tener una eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no impidió una respuesta clínica. La mayoría de los pacientes que fueron positivos para los anticuerpos a ustekinumab presentaron anticuerpos neutralizantes. No se observó asociación aparente entre el desarrollo de anticuerpos para ustekinumab y el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitada por la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda monitorear al paciente por cualquier signo o síntoma de efectos o reacciones adversas y se debe instituir inmediatamente tratamiento sintomático apropiado.

Experiencia en estudios clínicos en pacientes pediátricos con psoriasis

La seguridad de STELARA® se ha estudiado en dos estudios de fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados por hasta 60 semanas (CADMUS) y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas (CADMUS Jr). En general, los eventos adversos reportados en estos dos estudios fueron similares a los observados en estudios previos en adultos con psoriasis en placa (ver sección anterior Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y/o artritis psoriásica).

Experiencia posterior a la comercialización

Las reacciones adversas en la tabla 5 se clasifican por frecuencia* utilizando la siguiente convención:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ y $< 1/10$.

Poco común: $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ y $< 1/1000$:

Muy rara: $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados

Tabla 5: Reportes posteriores a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	Poco común: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, urticaria). Rara: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxis y angioedema)
Infecciones e infestaciones	Poco común: Infección del tracto respiratorio inferior
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común: Psoriasis pustular Rara: Psoriasis eritrodérmica

* La frecuencia de las reacciones adversas posterior a la comercialización es derivada de las porciones controladas con el placebo de 11 estudios clínicos si la reacción adversa se observó en esos estudios. De lo contrario, se estima que es inferior a una cierta frecuencia dada la exposición en los 11 estudios clínicos en los que no se observó la reacción adversa.

Interacciones:

- No se han realizado estudios de interacción farmacológica con STELARA®
- Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluados en un estudio in vitro usando hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteran las actividades de la enzima del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4) en humanos. Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que están recibiendo concomitantemente sustratos del CYP450
- No se deben administrar vacunas vivas concomitantemente con STELARA®

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología - (Adultos)

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg, administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Ajuste de la dosis:

Para los pacientes que no responden adecuadamente con 45 mg cada 12 semanas, se debe considerar la administración del tratamiento con 90 mg cada 12 semanas. Para pacientes que no responden adecuadamente a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar la dosificación de 90 mg cada 8 semanas.

Retratamiento

Se ha demostrado que el retratamiento con un régimen de dosificación de las semanas 0 y 4 después de la interrupción del tratamiento es seguro y efectivo.

Artritis psoriásica

Para el tratamiento de artritis psoriásica, STELARA® se administra por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® es 45 mg administrada en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas. Alternativamente, 90 mg se puede usar en pacientes con un peso corporal mayor a 100 kg.

Dosificación – (Población pediátrica, 6 años de edad y mayores)

Acta No. 11 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Psoriasis en placa

Para el tratamiento de psoriasis en placa, STELARA® se debe administrar por inyección subcutánea. La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tabla 1). STELARA® se debe administrar en la semana 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica		
Peso	Dosis recomendada	Forma farmacéutica
< 60 kg	0.75 mg/kg*	Frasco
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Jeringa prellenada, frasco
> 100 kg	90 mg	Jeringa prellenada, frasco
* Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, usar la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0.0083 (mL/kg). El volumen calculado se debe redondear al 0.01 ml más próximo y se debe administrar usando una jeringa graduada de 1 mL. Un frasco de 45 mg está disponible para pacientes pediátricos que necesitan recibir menos de la dosis completa de 45 mg.		

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® en pacientes pediátricos con psoriasis < 60 kg ³		
Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45
55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Consideración general para la administración

Administración subcutánea

STELARA® está destinado a utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico. En pacientes pediátricos, se recomienda que STELARA® sea administrado por un profesional de la salud. Los pacientes o sus cuidadores pueden inyectar STELARA® si el médico determina que es apropiado y con seguimiento médico cuando sea necesario, después del entrenamiento apropiado de la técnica de inyección subcutánea y eliminación.

Se debe instruir a los pacientes a inyectar la cantidad de STELARA® según las instrucciones proporcionadas en esta información para prescribir. La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios de STELARA® en pacientes pediátricos menores de 6 años.

Ancianos

De los 6709 pacientes expuestos a STELARA®, un total de 340 tenían 65 años de edad o más (incluyendo 183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica). No se observaron diferencias principales relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en los estudios clínicos. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes de mayor y menor edad, en estudios clínicos de indicaciones aprobadas el número de pacientes de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si ellos responden de forma diferente de los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica



- Inserto versión CCDS versión 03-jun-2019 allegado mediante radicado No. 20201036952
- Información para prescribir versión CCDS versión 03-jun-2019 allegado mediante radicado No. 20201036952

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

- En cuanto a la solicitud de ampliación del grupo etario en la indicación en pacientes con psoriasis en placa, se remite al interesado al concepto emitido en el acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.2.6.
- El interesado debe ajustar las contraindicaciones así:
Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes.
Infecciones activas clínicamente importantes e.j. tuberculosis activa
- Debe incluir en la sección de posología, lo siguiente:
“Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.”
- Debe incluir en precauciones y advertencias, lo relacionado con infecciones de vías respiratorias inferiores.

En consecuencia con lo anterior, debe allegar IPP e inserto ajustados al presente concepto.

- En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la version 4.0 del producto STELARA, la Sala solicita ajustar la información de seguridad del PGR referente al riesgo identificado de parálisis facial, el riesgo potencial de leucoencefalopatía posterior reversible y el riesgo de infecciones de vías respiratorias inferiores.

Adicionalmente, se solicita describir la metodología para el programa educacional propuesto como MMR.

- Finalmente, la Sala considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.15. GONAL-F ® 300 UI (22 MCG) /0.5 ML INYECTOR (FOLITROPINA ALFA (R-HFSH))

Expediente : 19950133
Radicado : 20201048380
Fecha : 04/03/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada 0.5mL contiene 22mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.



Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.



Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección "Posología y forma de administración" más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Sí se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.



Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el esperma dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201048380
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20201048380

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado la versión 2.1 del Plan de Gestión de Riesgos del producto GONAL F, se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.6.16. GONAL -F ® INYECTOR 450 UI (33MCG)/0.75ML.

Expediente : 19950134
Radicado : 20201052144
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 0.75ml contiene 33mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.

Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.



Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratígeno de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración” más abajo.

Vía de administración: Subcutánea



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144
- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052144

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado la versión 2.1 del Plan de Gestión de Riesgos del producto GONAL F, se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

3.6.17. GONAL -F ® INYECTOR 900 UI (66MCG)/1.5ML.

Expediente : 19950135
Radicado : 20201052783
Fecha : 05/03/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada 1.5ml contiene 66mcg de Folitropina alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización *in vitro* (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).
- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Contraindicaciones:

- Alergia (hipersensibilidad) al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.
- Tumores del hipotálamo o de la glándula pituitaria.
- Aumento del tamaño de los ovarios o bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos) de causa desconocida, no causados por el síndrome del ovario poliquístico.
- Sangrado vaginal inexplicable (hemorragias ginecológicas de etiología desconocida).

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Carcinoma ovárico, uterino o mamario.

No utilice GONAL-f® si alguna de las condiciones anteriores le aplica a usted. Si no está seguro, pregunte a su médico o farmacéutico antes de usar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas. En mujeres, el uso seguro y eficaz de GONAL-f® requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones como en mujeres, se debería utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento, si usted o cualquier miembro de su familia padece porfiria (una incapacidad para degradar las porfirinas que puede transmitirse de padres a hijos), debido a que GONAL-f® puede incrementar el riesgo de un ataque agudo. Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con GONAL-f®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Informe inmediatamente a su médico si:

- su piel se vuelve frágil y le salen ampollas con facilidad, especialmente en las zonas expuestas al sol con frecuencia, y/o
- si tiene dolor de estómago, de brazos o piernas. En estos casos, su médico puede recomendarle que interrumpa el tratamiento.

Tratamiento en mujeres

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja apropiadamente. Se recomienda que GONAL-f® no se use en condiciones en las que no se espera una respuesta efectiva, como falla ovárica primaria, malformación de los órganos sexuales incompatible con el embarazo o tumores fibrosos del útero usualmente considerados incompatibles con el embarazo. Antes del tratamiento, debe evaluarse la presencia de hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical e hiperprolactinemia, debiéndose instaurar el tratamiento específico apropiado.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Este medicamento aumenta el riesgo de que presente un SHO.

Esto ocurre cuando sus folículos se desarrollan demasiado y se convierten en quistes de gran tamaño. Si se respetan la dosis y el esquema posológico recomendados, la ocurrencia de SHO es menos probable.

Si tiene dolor en la región pélvica, aumenta de peso rápidamente, tiene náuseas o vómitos o dificultad para respirar, consulte inmediatamente con su médico, quien puede interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con GONAL-f® rara vez causa un síndrome de hiperestimulación ovárica grave, a menos que se administre el medicamento que se usa para la maduración folicular final (hCG). En caso de desarrollar SHO, su médico puede no recetarle hCG en este ciclo de tratamiento y aconsejarle que se abstenga de realizar el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos 4 días.

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.



A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

Las manifestaciones leves del SHO incluyen dolor abdominal, disconfort y distensión abdominal y ovarios agrandados. El SHO moderado puede adicionalmente presentarse con náuseas, vómitos, evidencia ecográfica de ascitis y aumento marcado del tamaño de los ovarios.

Los casos de SHO grave incluyen síntomas como aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea u oliguria. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrames pleurales o distrés respiratorio agudo. Raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica incluyen juventud, masa corporal magra, síndrome del ovario poliquístico, dosis altas de gonadotropinas exógenas, las concentraciones absolutas de estradiol en suero, altas o en rápido aumento y episodios previos de SHO, una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo y gran número de oocitos recuperados en ciclos TRA.

El cumplimiento de la dosis recomendada de GONAL-f® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. Debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

El SHO leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

Pacientes sometidas a inducción de ovulación, por ejemplo cuando utiliza GONAL-f®, tienen un riesgo más alto de quedar embarazada de más de un niño a la vez (“embarazo múltiple”, generalmente gemelos) que en caso de que conciba naturalmente. El embarazo múltiple, especialmente de alto orden puede causar complicaciones médicas para usted y para sus bebés.

Usted puede minimizar el riesgo de embarazo múltiple utilizando la dosis correcta de GONAL-f® en los tiempos correctos. Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple de mayor orden, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica por parte del médico.

Si se somete a técnicas de reproducción asistida (TRA), el riesgo de embarazo múltiple se relaciona principalmente con su edad y con la calidad y el número de óvulos fertilizados o embriones que se coloquen en su interior.



Pérdida del embarazo

Cuando está sometida a TRA o estimulación de los ovarios para producir óvulos (crecimiento folicular), la incidencia de sufrir un aborto es mayor que en la concepción natural.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso (coágulos sanguíneos en la pierna o en el pulmón, o ataque al corazón o accidente cerebrovascular isquémico) o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el SHO, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, (embarazo fuera del útero), tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas (defectos de nacimiento) tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto puede deberse a factores de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, genética), TRA y a los embarazos múltiples.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad. Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

Tratamiento en varones

Para controlar el tratamiento, su médico puede pedirle que se haga un espermograma, de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento.

Unos niveles elevados de FSH endógena antes del tratamiento pueden ser un signo de daño testicular (fallo testicular primario). Dichos pacientes no responden al tratamiento con GONAL-f® / hCG.

Embarazo y lactancia

No existe ninguna indicación para utilizar GONAL-f® durante el embarazo.

Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos que indican que no hay reacciones adversas de las gonadotropinas en el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, del parto o desarrollo postnatal siguiendo la estimulación ovárica controlada.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales. En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de GONAL-f®.

GONAL-f® no está indicado durante la lactancia. Durante la lactancia, la secreción de prolactina puede comportar un mal pronóstico para la estimulación de la ovulación.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los posibles efectos adversos indicados a continuación se clasifica usando las siguientes definiciones:

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- muy frecuentes (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes)
- frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- poco frecuentes (afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- raras (afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- muy raras (afecta a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)

Efectos adversos graves en mujeres

- El dolor pélvico bajo, acompañado de náuseas o vómitos, pueden ser síntomas del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO leve o moderado). Esto puede indicar que los ovarios han reaccionado de forma excesiva al tratamiento y se han desarrollado quistes ováricos de gran tamaño. Este efecto adverso es frecuente.
- El SHO puede agravarse con ovarios claramente aumentados de tamaño, disminución de la producción de orina, aumento de peso, dificultad para respirar y/o posible acumulación de líquido en el abdomen o en el pecho. Este efecto adverso es poco frecuente.
- En casos raros, también pueden producirse complicaciones del SHO grave como torsión ovárica o coagulación de la sangre.
- En casos raros pueden producirse complicaciones graves de la coagulación de la sangre (episodios tromboembólicos). Esto podría causar dolor en el pecho, sensación de falta de aire, ictus o infarto de miocardio.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Efectos adversos graves en varones y en mujeres

Las reacciones alérgicas, como erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas, hinchazón de la cara con dificultad para respirar, a veces pueden ser graves (reacciones de hipersensibilidad leves o graves incluyendo reacciones anafilácticas y shock). Este efecto adverso es muy raro.

Para prevenir reacciones adversas serias, si experimenta algunos de estos síntomas comuníquese inmediatamente con su médico.

Otros efectos adversos en mujeres

Muy frecuentes:

- Bolsas de líquido en el interior de los ovarios (quistes ováricos).
- Dolor de cabeza.
- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o retortijones y flatulencias.

Muy raros:

- El asma puede empeorar.

Otros efectos adversos en varones

Muy frecuentes:

- Reacciones locales en el lugar de la inyección, como dolor, enrojecimiento, hematoma, hinchazón y/o irritación.

Frecuentes:

- Hinchazón de las venas por encima y por detrás de los testículos (varicocele).
- Desarrollo de mamas (ginecomastia), acné o aumento de peso.

Muy raros:

El asma puede empeorar.



Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

La utilización concomitante de GONAL-f® con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de GONAL-f® necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

GONAL-f® no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto aquellos mencionados en la sección “Posología y forma de administración” más abajo.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Las recomendaciones posológicas para GONAL-f® son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que la media de los pacientes requiere una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con GONAL-f® que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de GONAL-f® que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente deberá someterse a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®.

Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU). Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consiste en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (cuando los óvulos están prontos); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días), y es evaluado según los niveles séricos de estrógenos y/ o ecografía.

Al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisiario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar los niveles tónicos de LH (primero debe detenerse la ovulación). En un protocolo habitual, la administración de GONAL-f® se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 - 225 UI de GONAL-f® durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica. Cuando se usa un antagonista de la GnRH, éste es administrado desde el 5° o 6° día de tratamiento con GONAL-f® y se continúa hasta la inducción de la ovulación.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual.

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de hCG. GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) colocando el espermatozoides dentro de la cavidad uterina.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo.

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.



Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Basado en CCDS 4.0 allegado mediante radicado No. 20201052144
- Instructivo de uso v02 - 10.10-2016 allegado mediante radicado No. 20201052144

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado la versión 2.1 del Plan de Gestión de Riesgos del producto GONAL F, se evidencia en el título, que el documento está dirigido a la Unión Europea por lo que debe contemplarse en el título que se trata del PGR para Colombia, o se debe allegar un oficio donde se estipule que el contenido del PGR se aplicará localmente.

3.6.18. NIMENRIX®

Expediente : 20051113
Radicado : 20191071260 / 20191112101 / 20201057374 / 20201070407
Fecha : 07/04/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada dosis (0,5 mL) contiene:

- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo A*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo C*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo W-135*
- 5 µg de Polisacárido de Neisseria meningitidis del serogrupo Y*
- *conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora 44 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Inmunización activa para individuos desde las 6 semanas de edad contra las enfermedades meningocócicas invasivas causadas por los serogrupos A, C, W-135 e Y de Neisseria meningitidis.

Contraindicaciones:

No se debe administrar Nimenrix a sujetos con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de los excipientes contenidos en la vacuna.

Precauciones y advertencias:

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Nimenrix por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.



Se considera una buena práctica clínica realizar, antes de la vacunación, una revisión de los antecedentes médicos (especialmente con respecto a las vacunas anteriores y la posible aparición de reacciones adversas) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco común tras la administración de la vacuna.

Enfermedad Intercurrente.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Nimenrix se debe posponer en sujetos que sufran de enfermedad febril severa aguda. La presencia de una infección leve, tal como un resfriado, no debería provocar el aplazamiento de la vacunación.

Síncope.

Se puede producir síncope (desmayo) después de cualquier vacunación, o incluso antes, como respuesta psicogénica a la inyección de la aguja. Es importante que los procedimientos estén establecidos para evitar lesiones producidas por los desmayos.

Trombocitopenia y Trastornos de la Coagulación.

Al igual que con otras vacunas administradas por vía intramuscular, Nimenrix se debe administrar con precaución en los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que se puede producir sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.

Inmunodeficiencia.

Es posible que no se produzca una respuesta inmune adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor o en pacientes con inmunodeficiencia.

Personas con ciertas deficiencias del complemento y personas que estén recibiendo tratamiento que inhiba la activación de la vía terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) se encuentran en un riesgo más alto de enfermedad invasiva causada por el *polisacárido Meningocócico* serogrupos A, C, W-135 e Y, incluso si ellos desarrollan anticuerpos después de la vacunación con Nimenrix.

Poblaciones especiales.

Se dispone de información de seguridad e inmunogenicidad de un número limitado de pacientes con mayor susceptibilidad de padecer una infección meningocócica debido a afecciones tales como asplenia funcional o anatómica (como enfermedad de células falciformes).

Protección contra la Enfermedad Meningocócica.

Nimenrix solamente conferirá protección contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*. La vacuna no protegerá contra otros grupos de *Neisseria meningitidis*.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se produzca una respuesta inmune protectora en todas las vacunas.

Respuesta Inmune en Niños Pequeños de 12 a 14 Meses.

Un mes posterior a la vacunación, los niños pequeños de 12 a 14 meses tuvieron respuestas de rSBA a los grupos A, C, W-135 e Y similares después de una dosis de Nimenrix o después de dos dosis de Nimenrix administradas con intervalos de dos meses. Un año después de la vacunación, las respuestas rSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares tanto en el grupo de una como en el de dos dosis.



Medido con un ensayo bactericida en suero utilizando complemento humano (hSBA), 1 mes después de la vacunación, las respuestas a los grupos W-135 e Y fueron menores después de una dosis única que después de 2 dosis administradas con dos meses de diferencia, mientras que las respuestas a los grupos A y C fueron similares en los dos grupos. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Si se espera que un niño pequeño tenga un riesgo inmediato de enfermedad meningocócica invasiva debido a la exposición a los grupos W-135 e Y, se puede considerar la administración de una segunda dosis después de un intervalo de 2 meses. En el año posterior a la vacunación, las respuestas de hSBA para los grupos A, C, W-135 e Y fueron similares en los grupos de una y dos dosis.

Persistencia de Valores de Anticuerpos Bactericidas en Suero.

Se ha evaluado la persistencia de los anticuerpos hasta por 5 años después de la vacunación. Lo estudios de persistencia con Nimenrix han demostrado una disminución de los valores de anticuerpos bactericidas en suero contra MenA cuando se utiliza complemento humano en el ensayo (hSBA). Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos de hSBA-MenA. Actualmente, existe información limitada disponible sobre la seguridad de una dosis de refuerzo. Sin embargo, se puede considerar la administración de una dosis de refuerzo si se anticipa que un individuo pueda estar en un riesgo particular de exponerse a MenA y que haya recibido una dosis de Nimenrix hace aproximadamente más de un año.

Similar al comparador de MenC monovalente, se ha observado una disminución en los valores de anticuerpos con el paso del tiempo. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de los valores de anticuerpos. Se puede considerar una dosis de refuerzo en individuos vacunados cuando niños que permanezcan en un alto riesgo de exposición a la enfermedad meningocócica producida por los grupos A, C, W-135 e Y.

Si bien Nimenrix contiene toxoide tetánico, esta vacuna no sustituye la inmunización contra el tétanos.

Reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos.

El perfil de seguridad presentado en la tabla se basa en dos conjuntos de datos:

- Un análisis combinado en más de 9000 sujetos a partir de 1 año de edad, que han recibido una vacuna con 1 dosis de Nimenrix en estudios clínicos.
- Datos de aproximadamente 1000 lactantes (de 6 semanas a 12 meses de edad) que se han primovacunado y recibido una vacuna de refuerzo con Nimenrix.

En el grupo etario de 12 a 14 meses de edad que recibió 2 dosis de Nimenrix, con un intervalo de 2 meses, la primera y la segunda dosis se asociaron a una reactogenicidad local y sistémica similar.

Reacciones Adversas Localizadas y generales.

En todos los grupos etarios, se informaron reacciones adversas localizadas de dolor, enrojecimiento e inflamación en el lugar de la inyección con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En los grupos de lactantes y niños pequeños, se informaron reacciones adversas generalizadas de somnolencia, fiebre, irritabilidad/molestias y pérdida del apetito con una frecuencia muy común después de la vacunación.

En un estudio separado para lactantes, 554 lactantes fueron preparados con 1 o 3 dosis de Nimenrix y 508 recibieron dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Las reacciones adversas locales y generales en este estudio fueron similares en frecuencia al estudio más grande para lactantes.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el grupo etario de 12-14 meses que recibió 2 dosis de Nimenrix suministradas con 2 meses de diferencia, la primera y la segunda dosis fueron asociadas con una reactivogenicidad local y sistémica similar.

En un estudio clínico adicional de sujetos de la misma edad que se encontraban tanto saludables como en un riesgo alto de enfermedad meningocócica debido a asplenia funcional o anatómica (como aquellos con enfermedad de células falciformes), el perfil de seguridad de Nimenrix en niños y adolescentes en riesgo fue generalmente similar al observado en la población no asplénica.

El grupo etario de 2 a 5 años informó reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (irritabilidad, pérdida del apetito y fiebre) a muy común (somnolencia).

En los grupos etarios de 6 a 10, 11 a 17 y ≥ 18 años de edad, se informaron reacciones adversas generalizadas con una frecuencia que iba de común (síntomas gastrointestinales y fiebre) a muy común (dolor de cabeza y fatiga).

En un estudio clínico de sujetos de 11 a 25 años a los que se les administro conjuntamente con Nimenrix y Tdap o que se les administro las vacunas por separado, las reacciones locales (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento e hinchazón) y reacciones generales (fatiga y cefalea) ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos y en los sujetos del análisis agrupado (muy frecuente). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) ocurrieron con mayor frecuencia (muy común) y la fiebre se produjo con menor frecuencia (común) en comparación con los sujetos en el análisis agrupado, pero ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administraron las vacunas y sujetos que recibieron las vacunas por separado en el estudio.

En un estudio clínico con sujetos femeninos de 9 a 25 años de edad, las reacciones locales (dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Nimenrix) y las reacciones generales (dolor de cabeza, fiebre y fatiga) ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos a los que se les co-administro Nimenrix, Tdap y HPV2 y en sujetos que recibieron Nimenrix solo, como lo hicieron en sujetos en el análisis agrupado (muy común). Las reacciones generales gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y mialgias ocurrieron con una frecuencia similar en los 2 grupos, pero con mayor frecuencia que en el análisis agrupado (muy común), al igual que la reacción general de erupción (común).

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$.

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$.

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$.

Muy rara $< 1/10.000$.

Desconocida (no se pueden calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición.

Muy común: pérdida del apetito.

Trastornos Psiquiátricos.

Muy común: irritabilidad.

Poco común: insomnio, llanto.



Trastornos del Sistema Nervioso.

Muy común: somnolencia, dolor de cabeza.

Poco común: hipoestesia, mareos.

Trastornos Gastrointestinales.

Común: síntomas gastrointestinales (incluidos diarrea, vómitos y náuseas*).

Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo.

Poco común: prurito, erupción**.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo.

Poco común: mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Muy común: fiebre, inflamación, dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, fatiga.

Común: hematoma en el lugar de la inyección*.

Poco común: malestar general, reacción en el lugar de la inyección (incluidos induración, prurito, calor, anestesia).

Datos Posteriores a la Comercialización.

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración.

Desconocida: inflamación extensa de la extremidad en el lugar de la inyección, asociada frecuentemente a un eritema, que algunas veces involucra la articulación adyacente o la inflamación de toda la extremidad en la que se administró la vacuna

*Náuseas y hematomas en el lugar de la inyección se producen con una frecuencia Poco común en lactantes.

**Erupción se produce con una frecuencia Común en lactantes.

No se informaron las reacciones adversas de dolor de cabeza, hipoestesia, mareos, prurito, mialgia, dolor en las extremidades y fatiga en el estudio clínico en lactantes.

Interacciones:

En lactantes, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, la hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas y *Haemophilus influenzae* de tipo b, así como la vacuna antineumocócica conjugada 10-valente.

Desde 1 año de edad en adelante, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacunas contra la hepatitis A (HAV) y hepatitis B (HBV); vacuna contra sarampión, paperas y rubéola (MMR); vacuna contra sarampión, paperas, rubéola y varicela (MMRV); vacuna antineumocócica conjugada 10-valente o vacuna antigripal estacional no adyuvada.

Además, Nimenrix se puede administrar de forma concomitante con vacunas combinadas contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular, incluida la combinación de vacunas DTaP con hepatitis B, antipoliomielíticas inactivadas o *Haemophilus influenzae* de tipo b, tales como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib y la vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en el segundo año de vida.

En pacientes con edades entre 9 y 25 años Nimenrix puede ser administrado concomitantemente con vacuna bivalente del virus del papiloma humano [Tipo 16 y 18], (HPV2) recombinante.

Se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de Nimenrix cuando se administró de forma secuencial o se administró de forma simultánea con una vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib en el segundo año de vida. La administración de Nimenrix un mes después de la vacuna DTaP-

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



HBV-IPV/Hib tuvo como resultado Valores de la Media Geométrica (GMT) de MenA, MenC y MenW-135 más bajos, según se midió con el ensayo bactericida en suero con complemento de conejo (rSBA). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación, ya que al menos un 99,4% de los sujetos (N=178) presentó valores de rSBA ≥ 8 por cada grupo (A, C, W-135 e Y). Cuando sea posible, se debe administrar de forma simultánea Nimenrix y una vacuna que contenga toxoide tetánico (TT), tal como la vacuna DTaP-HBV-IPV/Hib, o se debe administrar Nimenrix al menos un mes antes de la vacuna que contenga TT.

Un mes después de la administración de forma simultánea con una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente en niños pequeños de 12 a 23 meses, se observaron Concentraciones más bajas de la Media Geométrica (GMC) de anticuerpos y GMT de anticuerpos del ensayo opsonofagocítico (OPA) en un serotipo neumocócico (18C conjugado con toxoide tetánico como proteína portadora). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. La administración de forma simultánea no tuvo efecto sobre los otros nueve serotipos neumocócicos.

Un mes después de la coadministración con toxoide tetánico combinado, toxoide reducido de difteria y vacuna contra tos ferina acelular, adsorbida (Tdap), en sujetos con edades de 9 a 25 años, se observaron GMC's menores para cada antígeno de tos ferina (toxoides tos ferina [PT], hemaglutinina filamentosa [FHA] y peractina [PRN]). Más del 98% de los sujetos tenían concentraciones de anti-PT, FHA o PRN por encima de los umbrales de corte de los ensayos. La relevancia clínica de estas observaciones es desconocida. No hubo un impacto de la coadministración en las respuestas inmunes a Nimenrix o los antígenos del tétano o difteria incluidos en Tdap.

Si Nimenrix se va a administrar al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en diferentes lugares de inyección.

Al igual que con otras vacunas, es posible que no se produzca una respuesta adecuada en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología.

Lactantes a partir de 6 semanas a menos de 6 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 3 dosis (0.5 ml cada una). La serie primaria para lactantes consiste en 2 dosis, con la primera dosis administrada a partir de las 6 semanas de edad y con un intervalo de 2 meses entre las dosis. Se recomienda una tercera dosis (refuerzo) a los 12 meses de edad.

Lactantes no vacunados desde 6 meses a 12 meses de edad.

La serie de inmunización recomendada consiste en 2 dosis (0,5 ml cada una) con la primera dosis administrada a partir de los 6 meses de edad y la segunda dosis (refuerzo) recomendada a los 12 meses de edad con un intervalo mínimo de al menos 2 meses entre las dosis.

Individuos desde los 12 Meses de Edad.

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml.

Nimenrix puede administrarse como dosis de refuerzo a individuos que han recibido vacunación primaria con Nimenrix u otras vacunas antimeningocócicas de polisacáridos conjugadas o simples.

Nimenrix debe ser usado de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Individuos que posean condiciones subyacentes que los predispongan a infección meningocócica debido a asplenia anatómica o funcional (como enfermedad de células falciformes) pueden recibir al menos una dosis de Nimenrix.

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. 2019015306 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.1, 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
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201057374

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

3.6.19. FENOGEST 300 UI

Expediente : 20075498
Radicado : 20201062252
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada 0.6mL contienen 300UI de Hormona Foliculo estimulante (FSH) recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en la inducción de la ovulación o en el manejo de los trastornos de infertilidad femenina asociados a anovulación (incluyendo síndrome de ovario poliquístico) o tratamientos fallidos previamente con citrato de clomifeno, no debido a falla ovárica primaria. Inducción de hiperestimulación ovárica controlada para promover el desarrollo de folículos múltiples en programas de reproducción medicamente asistida. Tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrófico femenino y masculino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Agrandamiento ovárico o quiste no debido a síndrome de ovario poliquístico. Hemorragias ginecológicas anormales o sin diagnóstico etiológico. Carcinoma conocido o sospechado de ovario, útero o mamas. Tumores dependientes de hormonas. Tumores hipotalámicos o hipofisarios. Falla ovárica primaria refractaria al tratamiento. Malformaciones del aparato genital femenino incompatibles con embarazo. Endocrinopatías no gonadales no controladas.

Precauciones y advertencias:

No se debe administrar en estadios confirmados de embarazo o lactancia. Antes del inicio del tratamiento se debe hacer una evaluación completa endocrinológica que permita descartar la presencia de hipo o hipertiroidismo, trastornos de las glándulas suprarrenales, hiperprolactinemia y/o tumores hipotalámicos o hipofisarios. Igualmente, se debe descartar la presencia de tumores ováricos, mamarios o uterinos. Ante la presencia de hemorragia genital, se debe hacer un diagnóstico preciso antes del inicio de tratamiento. La hiperestimulación ovárica no controlada puede presentarse con el uso terapéutico por lo cual se recomienda el seguimiento estricto durante el tratamiento para prevenir su aparición o minimizar su incidencia. La hiperestimulación ovárica puede darse con eventos médicos

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serios caracterizados por grandes quistes ováricos con riesgo de ruptura o torsión. En los embarazos que ocurren tras la inducción de la ovulación con preparaciones de gonadotrofinas, existe un riesgo mayor de gestaciones múltiples. El uso debe ser llevado bajo estricta supervisión médica.

Porfiria

Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria deben controlarse estrechamente durante el tratamiento con Fenogest®. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.

A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o acontecimientos tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de Fenogest® y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la monitorización de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que indican que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/l y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro clínico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, debe seguirse a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la incidencia de hiperestimulación.



El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple

En pacientes sometidas a inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo

La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico

Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor

Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres infértiles.

Malformaciones congénitas

La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Fenómenos tromboembólicos

En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como historia familiar o personal, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas deben sopesarse frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos.



Tratamiento en varones

Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con Fenogest®/hCG. Fenogest® no debe usarse cuando no pueda obtenerse una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermigramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El uso de folitropina alfa en pacientes de edad avanzada no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha establecido la seguridad, la eficacia ni las propiedades farmacocinéticas de folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

El uso de folitropina alfa en la población pediátrica no es relevante.

Embarazo

No existe ninguna indicación para utilizar Fenogest® durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (datos en menos de 300 embarazos) que indican que la folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratogénico de Fenogest®.

Lactancia

Fenogest® no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad

Fenogest® está indicado para su uso en la infertilidad.

Reacciones adversas:

Malestar abdominal, ascitis, constipación, dispesia, náusea, reacciones en el sitio de la inyección (eritema, irritación, dolor, prurito e hinchazón), mareo, cefalea, mastralgia, secreción vaginal, disnea, dolor de espalda.

Lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia utilizando el siguiente criterio establecido:

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 ($< 1/10.000$).

Tratamiento en mujeres

Muy frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Quistes ováricos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama SHO leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco Frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: SHO grave (incluida la sintomatología relacionada)

Raras:

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas.

Trastornos vasculares: Tromboembolismo (asociado o independiente al SHO)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Tratamiento en Hombres

Muy frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de inyección)

Frecuentes:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Ginecomastia, varicocele

Exploraciones complementarias: Aumento de peso

Muy Raras:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Exacerbación o empeoramiento del asma.

Interacciones:

El uso concomitante de Fenogest® y citrato de clomifeno puede mejorar la respuesta folicular.

Después de la desensibilización pituitaria inducida por un análogo de GnRH se puede necesitar una dosis más alta de Fenogest® para lograr la respuesta folicular adecuada.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Fenogest®.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Mayores de 18 años. De acuerdo al criterio médico; se deben seguir las mismas recomendaciones que para las menotropinas urinarias.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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



- Evaluación farmacológica
- Inserto e Información para pacientes versión 1 allegado mediante radicado No. 20201062252
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201062252

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2.1 del PGR FENOGEST, la Sala considera que el interesado debe enviar informe de farmacovigilancia en Colombia y en caso de notificación negativa en el país, justificar la ausencia de reportes y proponer una mejora al sistema de farmacovigilancia incluyendo farmacovigilancia activa tipo registro, toda vez que a nivel mundial y en los ensayos clínicos se encontraron reportes de seguridad.

Esta propuesta de farmacovigilancia activa se debe ver reflejada en una nueva versión del PGR en la sección farmacovigilancia adicional del Plan de Farmacovigilancia.

3.6.20. BASAGLAR®

Expediente : 20076488
Radicado : 20201062575
Fecha : 18/03/2020
Interesado : Eli Lilly and Company

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina glargina

Forma farmacéutica: Inyector (dispositivo) prellenado.

Indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

BASAGLAR® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, en estos casos se recomienda el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiperglucémicos o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y la técnica oportuna de inyección, y todos los demás factores relevantes.

Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación pueden necesitar un cambio de dosis.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Hipoglucemia

El momento de la aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



que insulina glargina proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos.

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes, inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej., al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- el tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedad intercurrente

La presencia de enfermedad intercurrente exige una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Errores de medicación

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre BASAGLAR® y otras insulinas.

Combinación de BASAGLAR® con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y BASAGLAR®. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Excipientes

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en ensayos clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Si es necesario, se puede considerar el uso de BASAGLAR® durante el embarazo.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia.

Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial un control cuidadoso de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual.

Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar máquinas en estas circunstancias.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos, se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (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: $< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones alérgicas				X	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia	X				
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia					X
Trastornos oculares					
Trastorno visual				X	
Retinopatía				X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Mialgia					X
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					

Reacciones en el punto de inyección		X			
Edema				X	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden producir un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En ensayos clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como con insulina glargina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejoría a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Interacciones:

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se encuentran los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos, los análogos de somatostatina y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos, los progestágenos, los derivados de fenotiacina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p. ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.



Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:
Posología

BASAGLAR® contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

BASAGLAR® debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) de BASAGLAR® se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, BASAGLAR® también se puede administrar junto con medicamentos antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se expresa en unidades. Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina glargina en adolescentes y niños a partir de los 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas y Reacciones Adversas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina glargina en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Cambio de otras insulinas a BASAGLAR®

Cuando se cambia de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a una pauta con BASAGLAR®, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales).

Cambio de insulina NPH dos veces al día a BASAGLAR®

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal NPH dos veces al día a una única dosis diaria con BASAGLAR®, deben reducir su dosis diaria de insulina basal un 20-



30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

Cambio de insulina glargina 300 unidades/mL a BASAGLAR®

BASAGLAR® y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL) no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal, de una pauta de insulina con una insulina glargina 300 unidades/mL una vez al día a una pauta con BASAGLAR® una vez al día, deben reducir su dosis en aproximadamente un 20%.

Durante las primeras semanas la disminución se debe compensar, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustarse esta pauta posteriormente de forma individual.

Durante el cambio de insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pauta. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso o el estilo de vida del paciente, si cambia el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia.

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana podrían experimentar una respuesta mejorada a la insulina con BASAGLAR®.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDS27JUL16 Proposed Truth Copy v3.0 (22Sep17) allegado mediante radicado No. 20201062575
- Información para prescribir versión CDS27JUL16 Proposed Truth Copy v3.0 (22Sep17) allegado mediante radicado No. 20201062575
- Instructivo de uso CDS27JUL16 Proposed Truth Copy v3.0 (22Sep17) allegado mediante radicado No. 20201062575

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

Se le recuerda al interesado que debe diligenciar de manera completa el "Formato de presentación de solicitud unificada de evaluación farmacológica y registro sanitario o renovación para medicamentos biológicos -FM110", lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato se encuentra inadecuadamente diligenciada en los ítems del 7.2.8 en adelante del módulo 7. Plan gestión de riesgo.

3.6.21. PROQUAD ®

Expediente : 20068498
Radicado : 20201066588
Fecha : 27/03/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada Dosis 0,5mL contiene Virus vivo atenuado de sarampion derivado de la cepa edmonston B 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de paperas de la cepa jeryl lynn® 4,30 log TCID₅₀, Virus vivos atenuados de rubeola de la cepa wistar RA 27/3 3,00 log TCID₅₀, Virus vivo atenuado de varicela de la cepa OKA/ MERCK 3,99 log PFU.

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:

ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

Contraindicaciones:

Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticoesteroides, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en una erupción más extensa asociada con la vacuna o en enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.

Cualquier enfermedad febril con fiebre >38,5°C (>101,3°F); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

Embarazo; los posibles efectos de la vacuna en el desarrollo fetal se desconocen en este momento. Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Generales

Deben estar disponibles provisiones adecuadas de tratamiento, incluyendo adrenalina inyectable (1:1000), para uso inmediato en caso de que se produzca una reacción anafilactoide.

Se deben adoptar las debidas precauciones en la administración de ProQuad a personas con historia personal o familiar de convulsiones, historia de lesión cerebral o cualquier otra condición en la cual se debe evitar el estrés debido a la fiebre. El médico debe estar alerta a la elevación de la temperatura que pueda ocurrir después de la vacunación.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ProQuad en individuos que se conoce están infectados con virus de inmunodeficiencia humana con o sin evidencia de inmunosupresión.

La duración de la protección frente a la infección de sarampión, parotiditis, rubéola, y varicela después de la vacunación con ProQuad se desconoce.

Al igual que para cualquier vacuna, la vacunación con ProQuad puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Transmisión

La excreción de pequeñas cantidades de virus vivo atenuado de rubéola de la nariz o garganta ha ocurrido en la mayoría de los individuos susceptibles 7 a 28 días después de la vacunación. No existe evidencia confirmada para indicar que dicho virus se transmita a personas susceptibles que están en contacto con individuos vacunados. En consecuencia, la transmisión a través de un contacto personal cercano, mientras que es aceptado como una posibilidad teórica, no se considera como un riesgo significativo. Sin embargo, se ha documentado la transmisión del virus de la vacuna de rubéola a infantes a través de la leche materna.

No hay reportes de transmisión de la cepa del virus del sarampión Enders' Edmonston más atenuada o de la cepa del virus de la parotiditis Jeryl Lynn™ de los receptores de vacuna a los contactos susceptibles.

La experiencia postmercadeo sugiere que la transmisión del virus de la vacuna de varicela (Oka/Merck) resultante en infecciones por varicela, incluida la enfermedad diseminada puede ocurrir rara vez entre los receptores de vacuna (que desarrollan o no desarrollan un sarpullido tipo varicela) y los contactos susceptibles a la varicela incluidos individuos sanos y de alto riesgo. .

Los individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela incluyen:

- Individuos inmunocomprometidos;
- Mujeres embarazadas sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;
- Infantes recién nacidos de madres sin historia positiva documentada de varicela o evidencia de laboratorio de infección previa;

Los receptores de vacuna deben tratar de evitar, siempre que sea posible, el contacto cercano con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela hasta por 6 semanas después de la vacunación. En circunstancias donde el contacto con individuos de alto riesgo susceptibles a la varicela es inevitable, el riesgo potencial de transmisión del virus de la vacuna de varicela se debe sopesar frente al riesgo de adquirir y transmitir el virus de varicela tipo salvaje.

Hipersensibilidad al Huevo

La vacuna viva de sarampión y la vacuna viva de parotiditis se producen en cultivo celular de embrión de pollo. Las personas con historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides u otras reacciones inmediatas (por ejemplo, urticaria, inflamación de la boca y garganta, dificultad para respirar, hipotensión o shock) posterior al consumo de huevo pueden estar en riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de recibir vacunas que contengan trazas del antígeno de embrión de pollo. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación en dichos casos. Dichos individuos se pueden vacunar con extrema precaución, teniendo el tratamiento adecuado a la mano en caso que ocurra una reacción.

Trombocitopenia

No hay datos clínicos disponibles con respecto al desarrollo o empeoramiento de la trombocitopenia en individuos vacunados con ProQuad. Casos de trombocitopenia se han reportado en la experiencia de pos comercialización después de la vacunación primaria con ProQuad. Además, se han reportado casos de trombocitopenia después de la vacunación

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



primaria o revacunación con la vacuna de sarampión; con la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola; y con la vacuna de varicela. La experiencia post comercialización con la vacuna viva de sarampión, parotiditis y rubéola indica que los individuos con trombocitopenia actual pueden desarrollar una trombocitopenia más severa después de la vacunación. Además, los individuos que experimentan trombocitopenia después de la primera dosis de una vacuna viva de sarampión, parotiditis, y rubéola pueden desarrollar trombocitopenia con dosis repetidas. El estado serológico se puede evaluar para determinar si las dosis adicionales de la vacuna son necesarias o no. La relación potencial de riesgo beneficio se debe evaluar cuidadosamente antes de considerar la vacunación con ProQuad en dichos casos.

Profilaxis Post-Exposición

Datos clínicos para ProQuad administrado después de la exposición al sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela no se encuentran disponibles. Sin embargo, la profilaxis post exposición se ha demostrado para sarampión y varicela con una vacuna que contiene sarampión y vacuna que contiene varicela, respectivamente, cuando es administrada a individuos susceptibles dentro de los 3 días de exposición.

Mujeres en Edad Fértil

En mujeres en edad fértil, se debe evitar el embarazo durante 3 meses después de la vacunación.

Adolescentes y Adultos

Datos clínicos sobre la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ProQuad no se encuentran disponibles en adolescentes y adultos.

Prueba de Tuberculina

Se ha reportado que las vacunas de virus vivos atenuados de sarampión, parotiditis, y rubéola administradas individualmente pueden resultar en una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Por lo tanto, si se va a realizar una prueba de tuberculina, se debe hacer en cualquier momento antes, simultáneamente con, o al menos 4 a 6 semanas después de la vacunación con ProQuad.

Tuberculosis

Los niños en tratamiento para tuberculosis no han experimentado una exacerbación de la enfermedad cuando son vacunados con la vacuna de virus vivos de sarampión; ningún estudio ha reportado hasta la fecha el efecto de las vacunas de virus de sarampión en niños con tuberculosis no tratada.

Reacciones adversas:

Niños de 12 a 23 meses de edad

En estudios clínicos, ProQuad se administró sola a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección separados fueron fiebre ($\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ [$\geq 102^{\circ}\text{F}$] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo. Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa



estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de $\leq 0,02\%$). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (*).

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Infecciones e Infestaciones

Común: Infección respiratoria superior

Poco común: gastroenteritis, infección de oído, otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, roséola, infección viral, brote viral

Raro: bronquiolitis, candidiasis, laringotraqueobronquitis infecciosa, amigdalitis, varicela[†], gastroenteritis viral

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raro: linfadenopatía

Trastornos del sistema inmune

Raro: alergia/hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco común: anorexia, disminución del apetito

Trastornos psiquiátricos

Común: irritabilidad

Poco común: llanto, insomnio, trastorno del sueño

Raro: agitación, -apego, cambios emocionales

Trastornos del sistema nervioso

Poco común: convulsión febril, somnolencia

Raro: ataxia, dolor de cabeza, letargo

Trastornos oculares

Raro: conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual

Trastorno del oído y laberinto

Raro: dolor de oído

Trastornos vasculares

Raro: enrojecimiento

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales

Poco común: tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea

Raro: sibilancia

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, vómito

Raro: flatulencia, náuseas, erupción dental

Acta No. 11 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Común: sarpullido tipo sarampión[‡], sarpullido, sarpullido tipo varicela[‡]

Poco Común: dermatitis (incluyendo por contacto, atópica, y pañalitis), eczema, eritema, miliaria rubra/sarpullido por calor, sarpullido -tipo rubéola[‡], urticaria, exantema viral

Raro: acné, erupción por medicamento, exantema

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy común: fiebre $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$ ($\geq 102^{\circ}\text{F}$) equivalente a oral o anormal[‡], eritema[‡] o dolor/sensibilidad/molestia[‡] en el sitio de inyección

Común: equimosis o inflamación[‡] en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección[‡]

Poco Común: astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar

Raro: enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Raro: contusión, picadura/ardor no venenos

Otras Experiencias Adversas

Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso pos-comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso pos-comercialización de M-M-R II, las vacunas de los componentes, y VARIVAX sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones

sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zoster[‡], infección, influenza, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

anemia aplásica, linfadenitis, linfadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos

apatía, nerviosismo

Trastornos del sistema nervioso

Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, anomalía del sueño, encefalitis[‡] (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de Guillain-Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, meningitis[‡], parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

[‡] Se han notificado casos causados por varicela de tipo salvaje o varicela de cepa vacunal en individuos inmunocomprometidos o inmunocompetentes a los que se administró VARIVAX (la misma cepa de vacuna contra la varicela que en ProQuad).

Trastornos oculares

Edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar



Trastorno del oído y laberinto
sordera nerviosa

Trastornos vasculares
extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
espasmo bronquial, bronquitis, epistaxis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales
dolor abdominal, hematoquezia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
eritema multiforme, púrpura Henocho-Schönlein, herpes simple, impétigo, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, quemadura de sol, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cadera, piernas, o cuello, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias del sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, eczema, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculo-papulosa), inflamación, anomalía de labio, papilitis, rugosidad/sequedad, rigidez, trauma, sarpullido tipo varicela, hemorragia en el sitio de inyección, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia pos-comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia pos-comercialización de MMR II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menos en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje, pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión. Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión (EE.UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso-control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE al prevenir el sarampión con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión, parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ a la meningitis aséptica.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Post-Comercialización

Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional pos-comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65]]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69]]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Tabla 1
Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional pos-comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días pos-vacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, los datos de seguridad generales detallados de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Interacciones:
Al menos debe transcurrir 1 mes entre una dosis de M M R II y una dosis de ProQuad. Si por alguna razón se requiere una segunda dosis de una vacuna que contiene varicela, debe transcurrir al menos 1 mes entre la administración de las 2 dosis.

La administración de inmunoglobulinas (IG) de forma concomitante con ProQuad puede interferir con la respuesta inmune esperada. La vacunación se debe aplazar durante al menos 3 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o administración de IG. Sin embargo, el intervalo apropiado sugerido entre la transfusión o administración de IG y la vacunación variará con el tipo de transfusión o indicación para, y dosis de, IG (por ejemplo, 5 meses para VZIG).

Después de la administración de ProQuad, cualquier IG incluyendo VZIG no se debe administrar durante 1 mes a partir de ahí a menos que el uso supere los beneficios de la vacunación.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante 6 semanas después de la vacunación con ProQuad debido a que el síndrome de Reye se ha reportado después del uso de salicilatos durante la infección de varicela tipo salvaje.

La cuarta dosis de DTaP (vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina por sus siglas en inglés) está indicada para niños de 15 meses de edad y mayores. Datos limitados sugieren que ProQuad se puede administrar de forma concomitante (en sitios de inyección diferentes) con DTaP en niños de 15 meses de edad y mayores.

Los resultados de estudios clínicos indican que ProQuad se puede administrar de forma concomitante con la vacuna conjugada de Haemophilus b (conjugado proteínico meningocócico), vacuna de hepatitis B (recombinante), vacuna conjugada neumocócica, y de hepatitis A (inactivada).



La administración concomitante de ProQuad con la vacuna inactivada de poliovirus, no se recomienda, puesto que no existen datos o estudios que lo soporten.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación

Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía subcutánea.

Si una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión debe ser administrada de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, Proquad® puede ser usado para éste fin.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión, como ProQuad se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, Proquad® puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis - M-M-R® II (vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola en vivo) y ProQuad. Debe transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zoster (VZIG por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración:

Para administración subcutánea. no inyectar intravascularmente.

La vacuna se debe inyectar en la cara externa de la región superior del brazo (región deltoidea) o el área anterolateral más alta del muslo.

PRECAUCIÓN: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluyente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver completamente. Extraer todo el nido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

Se recomienda que la vacuna sea administrada inmediatamente después de reconstituir, para minimizar pérdida de potencia. Si no se usa inmediatamente, la vacuna reconstituída puede ser almacenada a una temperatura entre 2-8°C, hasta por 30 minutos. Descartar si la vacuna reconstituida no es utilizada dentro de 30 minutos.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

Acta No. 11 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588
- Información para prescribir versión 122019 allegada mediante radicado No. 20201066588

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No. 20201093921 de 28/05/2020.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. NEURONOX 100 UI

Expediente : 20049559
Radicado : 20181096862
Fecha : 03/01/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios INVIMA

Composición: Cada vial contiene 100 UI de Toxina Botulínica Tipo A Purificada Del Clostridium Botulinum (Cepa Hall)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones : tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

- oftalmología: blefaroespasma esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal.
- neurología: coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonías, mioclonías que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, cefalea tensional, torticolis espasmódica.
- urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.
- otorrinolaringología: temblor palatal esencial, disfonía espasmódica.
- dermatología: hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- traumatología/ortopedia: coadyuvante en padecimientos espásticos, de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica.
- bruxismo tempororo – maxilar.
- proctología: fisura anal.
- gastroenterología: acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.
- tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales.
- alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a si la información clínica presentada en el radicado No. 20181096862 del 17/05/2018 por el cual se solicitó la evaluación farmacológica del producto en referencia, contiene información suficiente para respaldar la ruta de expediente completo (producto nuevo) o por el contrario dicha información corresponde a la ruta de comparabilidad.

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la información farmacológica presentada corresponde a la ruta abreviada de comparabilidad con base en lo señalado en el Artículo 5-Rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica del Decreto 1782 de 2014.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. EXTRACTO SECO DE CORTEZA DE ABEDUL (80% Betulina) 10% OLEOGEL ESTÉRIL.

Expediente : 20173547
Radicado : 20201074263
Fecha : 17/04/2020
Interesado : Alatin Resources INC.

Composición: Cada 100 g de Oleogel contienen: 10 g de extracto (como extracto seco, refinado) de corteza de abedul de *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. así como híbridos de ambas especies, correspondientes a 7,2 – 8,8 g de Betulina)

Forma farmacéutica: Oleogel estéril

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.1.5, en el sentido de indicar que el interesado del trámite con radicado inicial 20191236260 corresponde a Alatin Resources INC, y no a BR Pharma International S.A.S. como aparece en el acta mencionada.

CONCEPTO: la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.1.5, en el sentido de indicar que el interesado del trámite con radicado inicial 20191236260 corresponde a Alatin Resources INC, y no a BR Pharma International S.A.S. como aparece en el acta mencionada.

Siendo las 16:00 del día 26 de junio de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

KERVIS ASID RODRÍGUEZ
VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

KAREN TATIANA SIERRA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB